616.9
B-66

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu"

BOLI INFECȚIOASE LA COPII

Sub redacția conf. univ. dr. *Galina RUSU*

MANUAL

CHIȘINĂU • 2012

616.9(075.8)
B66

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU"

BOLI INFECȚIOASE LA COPII

Manual

Sub redacția conf. univ. dr. GALINA RUSU

709971
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medicală
sl3

Chișinău • 2012

CZU 616.9-053.2(075.8)
B 66

Aprobat de Consiliul metodic central al USMF „Nicolae Testemiţanu"
cu nr. 4 din 08.04.2011, proces-verbal nr. 2.

**Elaborat de colectivul catedrei Boli infecţioase la copii,
USMF „N. Testemiţanu":**

Galina Rusu – şef catedră, conferenţiar universitar, dr. med.;
Axenia Galeţchi – conferenţiar universitar, dr. med.;
Parascovia Popovici – conferenţiar universitar, dr. med.;
Ludmila Serbenco – conferenţiar universitar, dr. med.;
Tatiana Alexeev – conferenţiar universitar, dr. med.;
Ludmila Bârca – conferenţiar cercetător, dr. med.;
Nadejda Sencu – asistent universitar;
Tatiana Juravliov – asistent universitar;
Svetlana Borisova – laborant superior.

Recenzenţi oficiali:

V. PÂNTEA – şef catedră Boli infecţioase a Facultăţii Educaţie Continuă în Medicină şi Farmacie a USMF „Nicolae Testemiţanu", dr. hab. med., prof. univ.

V. ŢUREA – şef catedră Pediatrie nr. 2 a Facultăţii Medicină Generală a USMF „Nicolae Testemiţanu", prof. univ., dr.hab.med.

Redactor: *Lidia Serghienco-Ciobanu*
Corector: *Svetlana Sârbu*
Copertă: *Veaceslav Popovschi*
Machetare computerizată: *Elena Curmei*

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Boli infecţioase la copii: Manual / elab.: Galina Rusu, Axenia Galeţchi, Parascovia Popovici [et al.] ; sub red. Galina Rusu. – Ch. : S. n., 2012. (Î.S. F.E.-P. „Tipografia Centrală"). – 292 p.
300 ex.
ISBN 978-9975-53-066-8.
616.9-053.2(075.8)
B 66

ISBN 978-9975-53-066-8.

© G. Rusu, 2012

CUPRINS

Prefaţă 5
Abrevieri 6
Difteria (G. Rusu) 8
Scarlatina (P. Popovici) 20
Rujeola (T. Alexeev) 28
Rubeola (T. Alexeev) 37
Oreionul (N. Sencu) 42
Tusea convulsivă (P. Popovici) 51
Meningite bacteriene acute (T. Alexeev) 60
Infecţia meningococică (G. Rusu) 65
Infecţiile respiratorii acute:
- Gripa (L. Serbenco) 80
- Infecţia paragripală (L.Serbenco) 89
- Infecţia cu adenoviruşi (L.Serbenco) 92
- Infecţia cu virusul sinciţial respirator (L.Serbenco) 96
- Infecţia respiratorie cu Mycoplasma (L.Serbenco) 99
Infecţia căilor respiratorii superioare cu Mycoplasma pneumoniae 101
Pneumonia acută cu Mycoplasma pneumoniae 101
Infecţia cu MP congenitală 102
Infecţia cu MP la nou-născuţi şi prematuri 102
Infecţiile cu viruşi herpetici:
- Infecţia cu virusul Herpes simplex (L.Bârca) 103
Patogenie şi particularităţi imunologice. Fenomenul de latenţă virală 104
- Infecţia cu virusul varicelozosterian (A.Galeţchi):
a. Varicela 119
b. Herpesul Zoster. 125
- Infecţia cu cytomegalovirus (L.Bârca) 125
- Infecţia cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecţioasă) (L. Serbenco) 131
Infecţiile cu enteroviruşi:
- Infecţii enterovirale nepoliomielitice (P. Popovici) 138
- Poliomielita (G. Rusu) 144
Boli infecţioase gastrointestinale (boli diareice acute infecţioase) (G. Rusu) 153
- Schigeloza (T. Juravliov) 155

- Salmoneloza (G. Rusu) 164
- Escherichioza (G. Rusu) 172
- Diareea acută cu stafilococi (G. Rusu) 177
- Diareea acută cu enterobacterii condiţionat patogene (G. Rusu) 180
- Diarei virale. Infecţia rotavirală (G. Rusu, T. Juravliov) 182
- Campilobacterioza (G. Rusu) 184
- Infecţii gastrointestinale mixte (G. Rusu) 186
- Tratamentul bolilor infecţioase gastrointestinale la copii (G. Rusu) 186
Enterocolita acută cu Clostridium difficile (G. Rusu) 192
Hepatite virale acute (primare) la copii (A. Galeţchi) 194
- Hepatita virală A 195
- Hepatita virală B 199
- Hepatita virală D 205
- Hepatita virală C 206
- Hepatita virală G 206
- Hepatita virală E 207
- Consecinţele hepatitelor virale la copii.
Hepatita cronică virală (G. Rusu) 208
Yersiniozele (L. Serbenco) 221
Febra tifoidă (G. Rusu) 230
Borelioza (N. Sencu) 240
Felinoza (T. Juravliov) 246
Infecţia HIV şi SIDA la copii (G. Rusu) 248
Neurotoxicoza în bolile infecţioase la copii de vârstă fragedă (G. Rusu) 261
Dismicrobismul intestinal la copii (G. Rusu) 273
Anexă. Calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova
pentru anii 2011-2015 289
Bibliografie selectivă 290

Dedicăm această carte
Doamnei Profesor, doctor habilitat în medicină
VALENTINA HALITOV,
fondatorul catedrei Boli infecţioase la copii, modelul nostru în profesie, ştiinţă şi gândire clinică, etică, pasiune şi grijă faţă de oameni, în special faţă de copii.

„Un profesor mediocru redă,
Un bun profesor explică,
Un profesor veritabil demonstrează,
Un mare profesor inspiră".

Williams Artu-Weld

Prefaţă

Manualul „Boli infecţioase la copii", ediţia a II-a, cuprinde informaţii ştiinţifico-practice privind maladiile cel mai frecvent întâlnite la copiii de diferite vârste. Spre deosebire de ediţia I, în manual sunt incluse teme noi: „Infecţia cu Herpes simplex", „Infecţia cu citomegalovirus", „Meningite bacteriene acute (cu Str.pneumoniae şi cu Haemofilus influenzae)", „Dismicrobismul intestinal la copii" etc.

În manual sunt reflectate cunoştinţele actuale în diagnosticul, tratamentul şi profilaxia maladiilor infecţioase la copii, inclusiv tratamentul preventiv antiretroviral al infecţiei cu HIV materno-fetale.

Acest manual este destinat studenţilor, medicilor rezidenţi, medicilor infecţionişti, pediatri, medicilor de familie, în speranţa de a fi util în activitatea lor profesională.

Autorii

Abrevieri

1. ACC – acetilsteină
2. ADN – acid dezoxiribonucleic
3. ADV – adenovirus
4. AIE – analiza imuno-enzimatică
5. ALT – alaninaminotransferază
6. AR – analiza radioimună
7. ARN – acid ribonucleic
8. AST – aspartataminotransferaza
9. ASO – antistreptolizine
10. AV – aciclovir
11. BDA – boală diareică acută
12. CD – Clostridium difficile
13. CD – Corynebacterium diphtheriae
14. CIC – complexe imunocirculante
15. CIMC – Manual CIMC. Conduita Integrată a Maladiilor la Copii. OMS, 2002
16. CMV – citomegalovirus
17. DTP – vaccinul diftero-tetano-pertussis
18. EBNA – antigenul nuclear
19. EBV EA – antigenul precoce viral
20. EBV MA – antigenul de membrană
21. EBV VCA – antigenul viral de capsidă
22. ECEA – Escherihia coli enteroaderentă
23. ECEH – Escherihia coli enterohemoragică
24. ECEI – Escherihia coli enteroinvazivă
25. ECEP – Escherihia coli enteropatogenă
26. ECET – Escherihia coli enterotoxigenă
27. ECHO – Enteritic Cytopatogenic Human Orphan
28. ECM – eritem migrator cronic
29. ECP – enterobacterii condiţionat patogene
30. EEG – electroencefalograma
31. EH – encefalită herpetică
32. ELISA – metoda imunoenzimatică (enzyme linked immunosorbentassa Y)
33. F-1F – monofocfat aldolaza
34. GTP – glutamat-transpeptidaza
35. HA – hematoaglutinina
36. HCA – hepatita cronică activă
37. HIV – virusul imunodeficienţei umane
38. HN – herpes neonatal
39. HFMK – Hand-Tuss-Mund-Krankhelt
40. HVA – hepatita virală A
41. HVC – hepatita virală C
42. HVD – hepatita virală D
43. HVG – hepatita virală G
44. IgM – imunoglobuline clasa M
45. IgG – imunoglobuline clasa G
46. IgHB – imunoglobulina antihepatită B

47. IH – infecţie herpetică
48. IHMF – International Herpes Management Forum
49. IM – infecţie meningococică
50. IRA – infecţie respiratorie acută
51. IRM – infecţie respiratorie cu Mycoplasma
52. LDG – lactatdehidrogenaza
53. LC – lichidul cefalorahidian
54. LV – latenţă virală
55. MBA – meningita bacteriană acută
56. MI – mononucleoza infecţioasă
57. MP – Mycoplasma pneumonie
58. NA,H – neuraminidaza
59. NP – nucleoproteina
60. OMS – Organizaţia Mondială a Sănătăţii
61. PAMP – pneumonie acută cu Mycoplasma pneumonie
62. PESS – panencefalită sclerozantă subacută
63. PIH – primoinfecţie herpetică
64. PT – pseudotuberculoza
65. RFC – reacţia de fixare a complementului
66. RH – recurenţă herpetică
67. RHAI – reacţia de hemaglutinare indirectă
68. RMN – rezonanţa magnetică nucleară
69. ROR – vaccin rujeolă–oreion–rubeolă
70. RPL(PCR) – reacţia de polimerizare în lanţ
71. RHGI – reacţia de hemaglutinoinhibare
72. SIDA – sindromul imunodeficienţei achiziţionate
73. SNC – sistemul nervos central
74. ŞTI – şoc toxiinfecţios
75. Td – anatoxină diftero-tetanos
76. TORCH – sindrom de patologie infecţioasă intrauterină
77. UA – unităţi antitoxice
78. UI – unităţi internaţionale
79. VE-B – virusul Epstein-Barr
80. VG – virusul gripal
81. VHA – virusul hepatitei A
82. VHB – virusul hepatitei B
83. VHC – virusul hepatitei C
84. VHG – virusul hepatitei G
85. HB – hepatita B
86. VPG – virusul paragripal
87. VSR – virusul sinciţial respirator
88. VSH – viteza de sedimentare a hematiilor
89. VPO – vaccinul viu atenuat oral
90. VVZ – virusul varicelozosterian
91. YI – yersinia intestinală
92. YP – yersinia pseudotuberculoza
93. VHS – virusul Herpes simplex

DIFTERIA (CIM-10:A36.0-A36.9)

Difteria este o boală infecţioasă acută raspândită la copii, produsă de *Corynebacterium diphtheriae* (Cd), care în poarta de intrare provoacă edem şi membrane false, iar prin difuzarea în organism a unei exotoxine foarte puternice provoacă leziuni în diverse organe.

Difteria a fost descrisă pentru prima dată de către Arctacus (sec. I î. Hr.). Milenii în şir, această boală „cosca" mii şi mii de copii. În 1807 Napoleon a instituit un concurs special pentru descoperirea unui tratament curativ şi preventiv eficace al crupului. În 1815 P. Bretoneau a descris tabloul clinic şi morfopatologic al bolii în cauză, numind-o „difterit" (din grec. *diphtheron – membrană*). La finele sec. XIX, A. Trousseau i-a dat numele de „difterie". În 1883-1884 T.Klebs şi F.Loffler au identificat bacilul difteric, în 1889 Roux şi Ierşin izolează toxina difterică, iar în 1890 Behring obţine serul antidifteric, cu care în 1891 tratează primul bolnav de difterie (Premiul Nobel, 1901). Aplicarea serului antidifteric a redus considerabil mortalitatea prin difterie (de la 30-50% până la 1-10%), morbiditatea însă rămâne înaltă. În 1923 Ramon descoperă anatoxina difterică cu care obţine o imunitate antidifterică cu un grad major de protecţie.

Primele imunizări pe scară largă în Moldova au lost efectuate în 1940, fiind reluate în 1959, fapt ce a condus la un declin considerabil al morbidităţii prin difterie. De menţionat că orice declin al imunităţii la populaţie (sub 0,03 UA/ml) poate conduce la recrudescenţa difteriei, deoarece bacilii difterici toxigeni continuă să circule. Începând cu 1990, în Europa s-a declanşat o epidemie de difterie, cuprinzând partea europeană a CSI.

În Moldova, morbiditatea prin difterie a sporit treptat în 1991, atingând gradul major în 1994 (8,64 la 100 000 de locuitori) şi în 1995 (9,62 la 100 000 de locuitori). În urma acţiunilor de combatere a epidemiei, incidenţa difteriei s-a redus considerabil, iar din 2001 nu s-au mai înregistrat cazuri de difterie.

ETIOLOGIE. După caracterele de cultură şi biochimice, se disting 3 tipuri de bacili difterici: gravis (13 subtipuri), intermedius (4 subtipuri) şi mitis (40 de subtipuri). Există tulpini extrem de toxigene, slab toxigene şi netoxigene. Difteria este produsă numai de tulpini toxigene. Tipul gravis este cel mai virulent şi posedă toxigenitate deosebită. Toxinele produse de cele trei tipuri de bacili difterici sunt identice. Exotoxina difterică este o toxină puternică care blochează ireversibil sinteza proteinelor celulelor sensibile şi cauzează leziuni degenerative în organe. Tulpinile netoxigene de bacili difterici rareori pot deveni toxigene prin acţiunea fagilor specifici. Bacilii difterici mai pot produce neuraminidază, hialuronidază, hemolizină, factori necrozanţi şi de difuzie, care favorizează penetrarea exotoxinei difterice în ţesut. Bacilii difteriei sunt sensibili la penicilină, eritromicină şi rezistenţi la temperaturi joase. Pe obiectele de uz ale pacienţilor, exotoxina difterică persistă şi nu-şi pierde patogenitatea. Piere la fierbere şi la acţiunea dezinfectantelor.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie o prezintă bolnavii de difterie cu variate forme clinice şi purtătorii de bacili difterici toxigeni. Omul bolnav poate elimina Cd 15-25 de zile de la debutul bolii (în absenţa tratamentului cu antibiotice). Terapia cu antibiotice poate face pacientul necontagios după 24 de ore. Rolul epidemiologic al purtătorilor de bacili difterici este mult mai mare decât al bolnavilor.

Mecanismul de transmitere

Transmiterea poate fi:

- pe cale aeriană – prin picături, secreţii nazofaringiene în procesul vorbirii, tusei, strănutului;
- indirectă, prin obiecte de uz contaminate cu secreţii sau membrane false;
- pe cale alimentară, prin produse (lactate) contaminate (este excepţională).

Purtătorii de bacili difterici pot fi clasificaţi astfel (V.F.Uciaichin, 2007): portaj tranzitoriu – până la 7 zile; de scurtă durată – până la 15 zile; de durată medie – până la 30 de zile şi trenantă sau recidivantă – mai mult de o lună, uneori ani în şir.

Receptivitatea este generală. Indicele contagiozităţii, care constituia 15-20%, după imunizarea antidifterică pe scară largă, a scăzut considerabil. Deşi este o boală a copilăriei, în ultimul timp difteria s-a deplasat spre grupele de vârstă mai mare.

Copiii născuţi de mame imune menţin o imunitate pasivă 4-6 luni. Imunitatea după boală se formează, însă nu întotdeauna şi nici nu este durabilă. Starea de imunitate antidifterică poate fi apreciată prin reacţia de hemaglutinare indirectă.

PATOGENIE. Poartă de intrare pentru bacilii difterici poate fi: mucoasa faringoamigdaliană, laringiană, nazală, conjunctivală, genitală, pielea lezată, urechea. Primele trei sunt cele mai frecvente, celelalte în prezent nu se înregistrează. Bacilii difteriei se multiplică numai la poarta de intrare şi nu pătrund în sânge. Local, toxina difterică produce o inflamaţie a mucoasei, necroză coagulantă a epiteliului şi o alterare a pereţilor vasculari. Ca rezultat, apare un exsudat ce conţine proteine, în special fibrinogen care, sub acţiunea trombochinazei, din masa necrotică se transformă în fibrină, formând la suprafaţa mucoasei o membrană fibrinoasă (pseudomembrană, membrană falsă) consistentă şi aderentă, caracteristică difteriei faringoamigdaliene. În faringe şi trahee, mucoasa fiind acoperită cu un strat de epiteliu cilindric, membrana fibrinoasă va fi mai puţin aderentă şi se va detaşa uşor.

Microscopic, membrana falsă este constituită din 3 straturi:

1) superficial, din celule necrozate şi diverşi germeni;

2) mediu cu fibrină;

3) profund, format din detrită celulară, bacili difterici şi leucocite.

Din focarul local de inflamaţie, toxina difterică pătrunde în căile limfatice, producând edem al mucoaselor, în ganglionii limfatici regionali, afectându-i, apoi difuzează în sânge. Resorbţia toxinei se produce în cantităţi mai mari în zona faringelui şi amigdalelor şi mai mici în zona laringelui. De aici rezultă gradele variate de toxemie.

În circulaţie, toxina se fixează rapid pe diverse celule, producând fenomene de degenerescenţă. Toxina difterică posedă o afinitate deosebită faţă de miocard, rinichi şi ţesutul nervos, realizând complicaţii specifice. Toxina fixată pe celule nu

mai poate fi neutralizată cu antitoxina din serul antidifteric, iar celula nu mai e în stare să sintetizeze proteină şi piere.

În difteria toxică apar edem considerabil faringian şi cervical, hemoragii, coagulopatie de consum, iar în forma malignă se instalează stare de şoc toxiinfecţios, insuficienţă renală şi suprarenală. Declanşarea formelor grave şi maligne ale difteriei este favorizată nu doar de toxigenitatea deosebită a tulpinilor de bacili difterici şi lipsa apărării locale, ci şi de antecedentele personale ale bolnavului: sensibilizare, boli repetate etc.

În difteria laringiană resorbţia toxinei este insuficientă pentru realizarea fenomenelor toxice la distanţă. Stenoza laringiană (crupul difteric) apare în urma spasmului reflector al muşchilor laringelui. Edemul mucoasei, membranele ce se detaşează usor, secreţiile laringiene pot fi cauze excepţionale ale asfixiei.

În difterie, pe parcursul bolii se formează imunitate antitoxică dură, dar care nu este de lungă durată, astfel sunt posibile îmbolnăviri repetate. Imunitatea antidifterică postvaccinală este la fel temporară, făcând necesară revaccinarea. De rând cu imunitatea antitoxică, în difterie apare şi imunitate antimicrobiană la antigenele membranei celulare a corinebacteriilor difterice.

PATOMORFOLOGIE. Cea mai frecventă cauză a deceselor în difterie este miocardita toxică. În miocard se constată edem, infiltraţie celulară, leziuni de degenerescenţă a fibrelor miocardice şi a sistemului de conducere. În sistemul nervos sunt modificări degenerative în neuroni şi fibrele nervoase, nevrite toxice periferice. În rinichi predomină leziunile tubulare (nefroză), în alte organe – leziuni de degenerescenţă.

În formele toxice şi malignă pot fi hemoragii multiple în viscere, tunici, suprarenale (atrofie, necroză). În faringe, pe amigdale, uneori în laringe, pe mucoasa bucală şi nazală se constată membrane fibrinoase. Amigdalele sunt tumefiate cu focare de necroză şi hemoragii, cu mucoasa hiperemiată şi edemaţiată.Ganglionii limfatici tonzilari sunt tumefiaţi cu edem periglandular. Edemul ocupă uneori toată zona cervicală şi poate fi raspândit pe torace.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE

I. ***Conform localizării morfologice în ordinea frecvenţei:***

- difteria faringoamigdaliană (angina difterică) – 86-90%;
- difteria laringiană primară şi secundară;
- difteria nazală;
- alte localizări.

II. ***Difteria faringoamigdaliană (orofaringiană):***

- localizată: membranoasă, insulară, eritematoasă;
- difuză (extinsă);
- toxică: gr. I, gr. II, gr. III; subtoxică;
- hipertoxică;
- hemoragică.

III. ***Difteria faringoamigdaliană***, asociată cu alte localizări, dintre care cele mai frecvente sunt difteria faringoamigdaliană + laringiană sau nazală etc.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia durează 2-7 zile, uneori 12 zile.

Difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă

Debutul bolii este lent, progresiv, cu febră care depăşeşte rareori 38°C, astenie, anorexie, dureri la deglutiţie. În prima zi a bolii, tabloul obiectiv prezintă mucoasele faringoamigdaliene congestionate. În ziua a doua pe amigdale apar membrane false de culoare albă-sidefie, fine, ca un văl uşor detaşabil. Aceste membrane albe-cenuşii, uneori gălbui, în continuare (în a 3-a – a 4-a zi) se răspândesc pe toată suprafaţa amigdalelor, devin compacte, dure, greu detaşabile. La detaşarea lor forţată, lasă mucoasă sângerândă. După 2-3 ore, dacă nu s-a administrat serul antidifteric (antitoxina difterică), membranele se refac rapid.

Membranele false difterice au un caracter fibrinos, din care cauză între două lame de sticlă nu se strivesc, iar într-un pahar cu apă se scufundă. Edemul faringian şi cervical lipseşte. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt uşor tumefiaţi, duri, dureroşi. Semnele de intoxicaţie generală sunt moderate. Afecţiuni de organe la distanţă nu apar.

Difteria faringoamigdaliană membranoasă localizată la copii imunizaţi frecvent evoluează spre vindecare completă, chiar şi în cazuri netratate cu ser antidifteric. După administrarea serului antidifteric, temperatura corpului scade a doua zi, starea se ameliorează, membranele false dispar după 2-3 zile, uneori – după 4-5 zile. Complicaţii nu apar. În cazul în care nu s-a administrat ser antidifteric, membranele persistau 7-10 zile, temperatura, intoxicaţia durează mai mult timp, pot apărea complicaţii (miocardită, pareza vălului palatin), iar uneori boala progresează în formă difuză. Este posibilă şi extinderea membranelor pe faringe, laringe, nas (forma mixtă), şi progresarea spre o formă toxică.

Formele atipice ale difteriei faringoamigdaliene localizate (insulară şi eritematoasă) au aspectul anginelor foliculară şi eritematoasă, însă sunt posibile complicaţii specifice (uneori grave) ca şi în difteria tipică.

Difteria faringoamigdaliană difuză

Este caracterizată prin semne toxice mai pronunţate şi membrane false situate nu numai pe amigdale, dar şi pe stâlpii palatini, uvulă, mucoasa faringelui, având acelaşi caracter fibrinos. Edemul faringian şi cervical nu apare. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiaţi şi dureroşi. Poate servi ca stadiu de trecere de la forma localizată la cea toxică.

Difteria faringoamigdaliană toxică

Se declanşează ca formă primitivă sau secundară (din cea localizată sau difuză). Forma primitivă are un debut brusc, brutal cu hiperpirexie, greţuri, vărsături, anorexie, cefalee, astenie, adinamie (bolnavii nu se pot ridica din pat), uneori apar convulsii, tulburări de conştiinţă, semne meningiene. Durerile la deglutiţie pot fi slabe. Respiraţia nazală este îngreunată, zgomotoasă. Apare edem cervical moale, nedureros, pielea fiind nemodificată. Se marchează paliditate cutanată foarte pronunţată.

Tabloul faringian. Se constată un edem bilateral (rareori asimetric) al mucoaselor faringelui şi al amigdalelor, congestie slabă cianotică, membrane false compacte, dure, fibrinoase pe amigdale (situate plus ţesut), stâlpii palatini, luetă,

faringe, uneori pe laringe şi mucoasa nazală. Aceste membrane false apar şi se răspândesc rapid. Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiaţi, duri, dureroşi, neaderenţi, uniformi.

Criterii de gravitate: gradul de intoxicare şi nivelul de răspândire a edemului cervical, care în forma subtoxică este periglandular sau unilateral, în forma toxică de gradul I este răspândit până la plica cutanată medie cervicală, de gradul II – până la clavicule şi de gradul III – sub clavicule, luând în considerare şi răspândirea edemului pe obraji şi spre ceafă, hepatita toxică, nefrita toxică, insuficienţa cardiovasculară.

Evoluţia difteriei faringiene toxice depinde de începutul seroterapiei şi al tratamentului complex. În cazul administrării serului antidifteric, în prima zi a bolii intoxicaţia cedează, edemul cervical şi faringian, membranele false dispar la a 6-a – a 8-a zi. În caz contrar, boala progresează, apar complicaţii, survine decesul.

Forma hemoragică a difteriei faringoamigdaliene. Este caracterizată prin semne clinice ale difteriei toxice (gradele I-II), în care în ziua a 2-a – a 3-a a bolii se declanşează sindromul de coagulare intravasculară diseminată. Apar hemoragii cutanate, epistaxis, melenă, vome tip „zaţ de cafea" etc., membranele false se îmbibă cu sânge. Decesul survine la a 4-a – a 7-a zi a bolii.

Difteria faringoamigdaliană hipertoxică (malignă, fulminantă)

Are debut brusc, brutal, cu intoxicaţie gravă, temperatura corpului atinge 39-40°C, e însoţită de greţuri, vărsături, hemoragii, tulburări de conştiinţă, convulsii, insuficienţă cardiovasculară, hepatomegalie, nefrită toxică.

Chiar în debutul bolii se instalează edem intens al mucoasei faringiene şi palatine şi congestia lor, concomitent apărând membrane false de culoare cenuşie-murdară care se extind pe amigdale, vălul palatin, luetă, faringe şi se pot extinde pe mucoasa nazală şi faringe. Din gură şi nas se scurge o secreţie serosangvinolentă fetidă. Semnele de intoxicaţie deseori precedează procesul local. Evoluţia bolii poate fi fulminantă, când apar semne de şoc toxiinfecţios (paloare intensă, marmorare, acrocianoză, membre reci, dispnee, tahicardie, zgomotele cordului asurzite, tensiunea arterială scade, oligurie), când decesul survine în 24-36 de ore de la debut; acută – exitusul survine în cateva zile sau subacută – cu deces după 5-6 zile.

Difteria laringiană (crupul difteric)

Difteria căilor respiratorii se întâlneşte mai frecvent la copii de 1-5 ani. Poate fi o manifestare izolată a difteriei (20%) sau apare secundar (80%), prin extinderea procesului din faringe. Crupul difteric mai poate fi localizat (în laringe) şi difuz (în laringe, trahee, bronhii).

Pentru debut sunt caracteristice: febra, răguşeala, tusea uscată şi aspră, spasmodică, lătrătoare. Vocea ***răguşită*** treptat se şterge până la afonie. Aceasta este **faza I, disfonică,** care durează 2-3 zile. Laringoscopia indică edem şi congestie a mucoasei. **Faza a II-a, dispneică (stenotică),** se caracterizează prin febră, agitaţie, afonie, tuse afonică, respiraţie zgomotoasă, şuierătoare, tiraj (depresiune inspiratorie a părţilor moi ale cutiei toracice) şi durează 2-3 zile. Laringoscopia indică edem, congestie a mucoaselor glotei, epiglotei, coardelor vocale, membrane false. În **faza a III-a, asfixică,** bolnavul este somnolent, cu extremităţile reci,

cianoză, acrocianoză, pulsul slab, filiform neregulat, tensiunea arterială scăzută, dispnee, polipnee, accese de sufocaţie, afonie, tuse afonică, convulsii, inconştienţă. Survine coma şi decesul.

În perioada de trecere de la stenoză (faza a II-a) la asfixie (faza a III-a) apar semne de insuficienţă respiratorie. Pacientul refuză hrana, nu doarme, nu se joacă, este neliniştit, faţa reflectă o frică, tegumentele sunt reci şi umede, se constată cianoza periorală şi a buzelor. Pulsul, slab palpabil, devine paradoxal.

În cazul în care seroterapia a fost iniţiată precoce, semnele de stenoză laringiană se vor corecta în 18-24 de ore; întâi se va ameliora respiraţia, apoi tusea va deveni umedă, vocea însă va fi afonică, apoi răguşită încă 4 zile după dispariţia stenozei. În această perioadă, membranele difterice se detaşează uşor şi, iritând mucoasa, pot provoca spasm reflector şi asfixie.

Difteria laringiană la adulţi prezintă unele particularităţi: din cauza laringelui mai larg, triada simptomelor de crup (glas răguşit, tuse lătrătoare, respiraţie stenotică) poate lipsi, iar uneori glasul răguşit este unicul semn.

Difteria laringiană primară tratată precoce, de obicei, se vindecă complet. În formele mixte pot surveni complicaţii specifice, pneumonia şi decesul.

Difteria nazală

Poate fi primară sau secundară prin extinderea procesului din faringe. Poate fi localizată, difuză (pe sinusuri nazale) şi toxică. Prezintă o rinită cu exsudat seros sau serosangvinolent, cruste hemoragice şi membrane false, cu erodarea narinei şi a tegumentului învecinat.

Difteria conjunctivală

Prezintă membane false, edem şi hiperemie a conjunctivei, edem palpebral. Procesul poate fi unilateral şi bilateral. Starea generală nu suferă.

Difteria cutanată

Apare în plăgi, excoriaţii şi alte leziuni, cu edem şi membrane fibrinoase.

Difteria otică şi difteria vulvovaginală

Sunt forme foarte rare, fiind suspectate după prezenţa membranelor false.

Difteria la copii neimunizaţi

Evoluează mai grav, sunt frecvente formele toxice ale difteriei faringoamigdaliene (la copii mici – 65%). Este posibilă forma hipertoxică. Se înregistrează difteria laringiană. Se întâlnesc forme cu localizări multiple. Au fost semnalate cazuri de difterie cutanată (Bolivia, SUA) care anterior nu se înregistrau. Sunt mai frecvente complicaţiile specifice. Deseori se asociază infecţia virală sau bacteriană, care agravează evoluţia şi consecinţele difteriei. În aproximativ 90% din cazuri boala este cauzată de C. diphtheriae tip gravis, toxigen. Letalitatea constituie 3-5,8%.

Difteria la copii imunizaţi

Este cunoscut că imunitatea antitoxică obţinută prin vaccinarea antidifterică nu întotdeauna protejează împotriva infecţiei. Însă cei imunizaţi se îmbolnăvesc mai rar decât cei neimunizaţi. Cea mai frecventă formă clinică la ei este difteria faringoamigdaliană localizată (86,7%). Formele grave şi cele cu localizări multiple se întâlnesc rar (5,6% şi 2,1%, corespunzător). Dintre cele grave pot fi formele

subtoxică şi toxică de gr. I. Formele cu localizări multiple evoluează uşor şi apar rar (3%). Difteria laringiană nu se înregistrează. Difteria faringoamigdaliană localizată, fiind cea mai frecventă la copiii imunizaţi, se caracterizează prin febră (37-38°C) cu durata de 2-3 zile, semne toxice moderate sau absente. La 1/3 din bolnavi a fost constatată angina difterică unilaterală Marfan. Membranele pot fi mai puţin compacte, nu întotdeauna aderente, dispar după 4-6 zile (în cazul în care bolnavii n-au fost trataţi cu ser antidifteric). Mai mult de 1/2 din copii se vindecă uşor chiar şi fără seroterapie. Complicaţii apar foarte rar, cea mai frecventă fiind pareza n.glossofaringian. Sunt frecvente formele uşoare atipice – difteria faringiană eritematoasă şi insulară, în care numai examenul bacteriologic pozitiv permite diagnosticul difteriei. Aceşti bolnavi prezintă pericol epidemiologic.

La copiii imunizaţi, care nu au format o imunitate stabilă, difteria va evolua grav, la fel ca şi la cei neimunizaţi.

Deci, imunizarea împotriva difteriei, chiar dacă nu preîntâmpină întotdeauna boala, face ca copiii care s-au îmbolnăvit să suporte boala uşor, fără complicaţii, şi să evite decesul.

În baza celor mai sus-menţionate, OMS a aprobat un program global de imunoprofilaxie, care prevede acoperirea vaccinală cu vaccin antidifteric de 95% a copiilor în vârstă de până la 2 ani.

COMPLICAŢII. Complicaţiile difteriei se datorează toxinei difterice. Complicaţiile toxice sunt frecvente în formele toxice ale difteriei şi în caz de seroterapie tardivă.

Miocardita toxică difterică poate fi precoce şi tardivă. Este cea mai frecventă complicaţie a difteriei. În difteria toxică de gr. I-II, această compicaţie se înregistrează în 80-100% din cazuri.

Miocardita precoce (33% din cazuri) survine în primele 10 zile ale bolii, manifestându-se prin tahicardie, aritmie, zgomote cardiace asurzite, colaps, puls filiform, dispnee, hepatomegalie, apoi stop cardiac.

Miocardita tardivă (66% din cazuri) survine în a 2-a şi a 3-a săptamână a bolii, după dispariţia semnelor de intoxicare şi a manifestărilor clinice locale. Pe electrocardiogramă apar modificări în 20-30% din cazuri, chiar când nu sunt prezente semnele clinice: voltaj scăzut, tahicardie sinusală cu bloc atrioventricular, disociaţie atrioventriculară, unda T negativă, semne de alterare miocardică difuză. Miocardita tardivă are o evoluţie benignă, deseori spre vindecare completă.

Miocardita toxică difterică poate decurge în forme uşoare, medii şi grave.

Paraliziile periferice, considerate complicaţii toxice ale difteriei, pot fi precoce şi tardive. Paraliziile precoce apar în prima şi a doua săptămână a bolii cu lezarea nervilor cranieni. Paralizia vălului palatin – cea mai frecventă complicaţie nervoasă a difteriei – se manifestă prin vorbire nazonată, regurgitaţia lichidelor pe nas.Vălul palatin este flasc şi imobil. Lueta se deplasează spre partea sănătoasă şi nu contractează la atingere cu spatula.

Paraliziile de nervi oculomotori cu slăbirea sau pierderea reflexelor de acomodare (n.ciliaris) la distanţă apar între a 4-a şi a 5-a săptămână a bolii (paralizii

tardive). Concomitent apar paralizii ale n.abducens (strabism), n. facialis. Pot apărea paralizii ale muşchilor faringieni, laringieni, respiratorii. Nevritele periferice sunt, de regulă, cele mai tardive (a 7-a – a 10-a săptămână). Sunt paralizii flasce cu hipotonie musculară, parestezii, areflexie, ataxie, atrofie musculară.

Evoluţia complicaţiilor nervoase este favorabilă cu recuperare completă. Pericol pentru viaţă prezintă numai paraliziile muşchilor respiratorii.

Nefroza toxică (necroza tubulară) apare în perioada de stare a difteriei toxice şi este caracterizată prin albuminurie masivă, cilindrurie, leucociturie, care dispar odată cu cedarea manifestărilor toxice.

Difteria la sugari

Copiii în vârstă de până la 1 an rar se îmbolnăvesc de difterie. Foarte rar fac difterie nou-născuţii şi copiii de 3-6 luni. Se înregistrează difteria nazală şi laringiană.

Difteria nazală la sugari apare treptat cu subfebrilitate sau temperatură normală, fără manifestări toxice. Pe mucoasa nazală hiperemiată şi edemată nu apar membrane false, ci eroziuni, cruste. Secreţiile nazale posedă un caracter mucosangvinolent. Pielea la intrare în cavitatea nazală este cu excoriatii, cruste. Copilul nu poate să sugă, slăbeşte ponderal. În lipsa seroterapiei pot surveni complicaţii: miocardită, poliradiculonevrită.

Difteria laringiană (crupul difteric) la nou-născuţi şi la sugari în vârstă de până la 3 luni, care au aparatul neuromuscular laringian insuficient dezvoltat, are particularităţile ei. Tusea lătrătoare şi respiraţia zgomotoasă stenotică sunt slab pronunţate. Afonia este prezentă în toate cazurile. La sugarii mai mari de 3 luni, tabloul clinic al crupului difteric este clasic, însă boala evoluează rapid, astfel că asfixia se instalează în 1-2 zile de la debutul bolii.

Difteria faringoamigdaliană toxică la sugari până la 6 luni nu se întâlneşte, la cei de 6-12 luni se manifestă tipic. Cea mai frecventă complicaţie a difteriei la sugari este pneumonia. Letalitatea în difterie la sugari este mai mare decât la copiii mai mari.

Difteria la adulţi

În perioada ascensiunilor epidemice, difteria se înregistrează frecvent la adulţi (45-55%) şi evoluează, de regulă, în forme uşoare, inclusiv atipice, dar şi în forme grave toxice.

Difteria faringoamigdaliană localizată este cea mai frecventă formă clinică la adulţi. Boala evoluează ca o angină „albă" (lacunară, foliculară)", cu semne de intoxicaţie mai mult sau mai puţin pronunţate, însoţite de dureri la deglutiţie, febră. Mucoasele faringiene sunt congestionate, amigdalele tumefiate, acoperite cu membrane de culoare albă-cenusie sau galbuie, compacte, care deseori se detaşează uşor, iar uneori sunt unilaterale. Membranele tipice pot fi absente la 2/3 din bolnavi. La o mare parte din bolnavi boala evoluează uşor spre vindecare completă chiar şi fără seroterapie, unii dintre ei nici nu apelează la medic, tratându-se cu antibiotice. La alţii în a doua–a treia săptămână a bolii apar complicaţii specifice, în special nevrite.

La adulţi se declanşează şi forme toxice ale difteriei, care uneori se asociază cu difteria laringiană sau/şi nazală, evoluează grav şi frecvent spre deces. Apar complicaţii toxice, miocardita fiind cea mai frecventă. În 1/3 din cazuri difteria e combinată cu infecţia strepto-stafilococică care agravează prognosticul şi conduce la erori de diagnostic. Letalitatea este mai mare la adulţi.

DIAGNOSTIC. Stabilirea lui cât mai precoce este strict necesară, fiind bazată pe date clinice, dintre care cele mai importante sunt: prezenţa pe amigdalele tumefiate a membranelor false care progresează rapid, sunt compacte, dure, aderente, de culoare albă-sidefie, greu detaşabile, nu se strivesc la presiune între două lame şi se scufundă în apă; edemele faringian şi cervical în forme toxice; adenita regională.

Pentru difteria laringiană sunt caracteristice: debutul treptat, evoluţia lentă, însă progresivă, tusea lătrătoare, vocea răguşită, apoi afonică, respiratia stenotică zgomotoasă, insuficienţa respiratorie de divers grad. În formele asociate (crupul secundar) se depistează şi angina cu membrane false.

La orice suspiciune clinică de difterie se recurge la investigaţii specifice de laborator. Orice angină cu depuneri pe amigdale necesită **cercetări bacteriologice** la difterie.

În cazuri tipice de difterie, izolarea bacililor difterici toxigeni confirmă diagnosticul, iar rezultatul negativ al examenului bacteriologic nu permite anularea difteriei. Depistarea bacililor difterici atoxigeni la fel nu permite anularea diagnosticului, indicând o stare de portaj de bacili difterici atoxigeni la un bolnav cu difterie posibilă. În diagnosticul precoce se utilizează reacţia de latex aglutinare pentru determinarea toxinei difterice în ser.

Dintre examenele serologice: RHAI cu diagnosticul eritrocitar anatoxinic care evidenţiază antitoxine specifice, AIE, PCR.

În hemoleucogramă: leucocitoză, neutrofilie, VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL. Difteria faringoamigdaliană se diferentiază de amigdalitele banale (foliculară şi lacunară), angina ulcero-membranoasă unilaterală Vincent, angina micotică, angina necrotică (în scarlatină şi leucemie), mononucleoza infecţioasă, flegmona durum, limfadenita cervicală, oreion, angina herpetică, aspectul după tonzilectomie, abcesul retrofaringian, periamigdalită etc. Diagnosticul diferenţial al crupului difteric se face cu: laringita stenozantă acută virală (crupul fals), faringitele bacteriene, stridorul congenital, corpi străini intralaringieni, papilomatoza laringiană etc. Difteria conjunctivală trebuie diferenţiată de conjunctivita adenovirală.

Angina streptococică se caracterizează prin febră înaltă, dureri la deglutiţie, congestie pronunţată, delimitată a mucoaselor orofaringiene, depuneri uşor detaşabile pe amigdale.

În angina ulcero-necrotică Vincent procesul este unilateral: necroză, ulcer, depuneri surii.

Mononucleoza infecţioasă prezintă manifestări orofaringiene asemănătoare cu cele în difterie, însă se deosebeşte prin febră persistentă, limfoadenopatie gene-

ralizată, hepatosplenomegalie, modificări ale hemoleucogramei (leucocitoză sau leucopenie, limfocitoză marcată, prezenţa limfocitelor atipice „celule albastre").

În angina micotică depunerile albe, insulare sau compacte, acoperă amigdalele şi unele zone ale mucoasei bucale se detaşează uşor şi se strivesc între două lame de sticlă. Ganglionii limfatici cervicali nu sunt tumefiaţi.

Difteria faringoamigdaliană toxică necesită diferenţiere de periamigdalită (abcesul paratonzilar), care apare ca o complicaţie a unei angine banale şi se manifestă prin dureri violente în deglutiţie, trismul maseterilor, adenopatie cervicală frecvent unilaterală. Depuneri pe amigdale nu sunt. Febra înaltă cedează numai după înlăturarea abcesului.

Difteria faringoamigdaliană toxică uneori se confundă cu oreionul (parotidita epidemică), în care durerile apar în masticaţie, zona orofaringiană e fără modificări, tumefierea cervicală e pe contul glandelor salivare, iar semnele de intoxicaţie sunt slabe.

Difteria laringiană (crupul difteric) se întâlneşte rar. Stenoza laringiană (crupul fals) actualmente apare frecvent în gripă, paragripă, alte IRA. În crupul difteric manifestările clinice de bază apar treptat: disfonie până la afonie, tuse iniţial lătrătoare apoi afonică, respiraţie stenotică. Crupul fals în IRA apare brusc, pe neaşteptate, noaptea: tuse lătrătoare, voce răguşită, insuficienţă respiratorie. Pacientul nu pierde vocea. Apar şi alte manifestări ale IRA: rinită, faringită, conjunctivită, adenopatie etc. Laringoscopia permite de a determina în crupul difteric prezenţa membranelor false pe mucoasa laringiană, inclusiv pe coardele vocale, iar în crupul viral – edem şi hiperemie a mucoasei în spaţiul subcordal.

În cazuri mult mai rare, crupul difteric se va diferenţia de: crupul în rujeolă, varicelă, infecţia cu Herpes simplex tip I.

PROGNOSTIC. Prognosticul e determinat de forma clinică a difteriei şi precocitatea seroterapiei.

Prognosticul în difteria faringoamigdaliană localizată este favorabil. În difteria toxică complicaţiile apar în caz de diagnostic şi tratament specific (seroterapie) tardiv. Decesul poate surveni prin miocardită toxică, mai rar prin stenoză laringiană.

Vaccinările profilactice protejează copiii de difterie cu forme grave, prognosticul fiind favorabil.

TRATAMENTUL DIFTERIEI se efectuează în condiţii de spitalizare obligatorie. ***Seroterapia*** se aplică precoce (în prima – a doua zi a bolii) şi în cantităţi suficiente. Serul antidifteric (antitoxina difterică) neutralizează toxina circulantă, dar nu şi pe cea fixată pe celule sensibile. Administrarea precoce a serului antidifteric conduce la reducerea letalităţii. Când serul se administrează în prima zi, ea constituie 0%, în a doua zi – 2-4%, în a treia zi – 10%. Difteria hipertoxică nu poate fi salvată întotdeauna, chiar şi prin aplicarea seroterapiei precoce şi masive. Seroterapia se aplică şi la cei suspecţi de difterie.

Doza de ser antidifteric variază conform formei clinice şi precocităţii aplicării serului. În a.1994-1995 dozele de ser antidifteric au fost revăzute conform particularităţilor de evoluţie a difteriei. Se recomandă spre aplicare doze de ser antidifteric care le depaşesc pe cele cunoscute anterior (*tabelul 1*).

709971
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie

Tabelul 1

Dozele de ser antidifteric (antitoxină difterică în diverse forme clinice ale difteriei) (în mii de unităţi antitoxice)

Forma clinică	Doza pentru prima administrare	Doza pentru cura de tratament
Difteria faringoamigdaliană localizată		
- insulară	10-15	10-20
- membranoasă	15-20	30-50
Difteria faringoamigdaliană difuză	30-50	50-70
Difteria faringoamigdaliană subtoxică	60	60-100
Difteria faringoamigdaliană toxică:		
- gr. I	60-80	120-180
- gr. II	80-100	250
- gr. III	100-150	450
Difteria faringoamigdaliană hipertoxică	150-250	500
Difteria nazală localizată	10-15	20-30
Crup localizat	15-20	30-40
Crup difuz	30-40	60-80 (120)

Serul antidifteric se administrează după testarea alergiei, iar în cazurile alergice numai prin tehnica de desensibilizare. Testarea alergiei la serul antidifteric: 0,1 ml ser diluat 1:100 se administrează intracutan în zona flexorie a antebraţului; în lipsa reacţiei locale sau la apariţia hiperemiei cu diametrul până la 10 mm – se administrează 0,1 ml ser concentrat subcutan; în lipsa reacţiei anafilactoide după 30 min. se administrează toată doza de ser intramuscular.

Pentru copiii în vârstă până la 2 ani, doza de ser se reduce de 1,5-2 ori (UciaichinV.F., Nisevici N.I., 2007).

În difteria faringoamigdaliană localizată, tratamentul precoce se face numai prin o singură administrare de ser. În cazul în care membranele nu se detaşează, serul se administrează şi a doua zi. În difteria toxică serul se administrează la fiecare 12 ore, în forma hipertoxică – la fiecare 8 ore. Doza iniţială de ser e necesar să constituie 1/2 din doza totală pentru o cură de terapie cu ser, divizată în 3 prize, iar în primele două zile să fie egală cu 3/4 din doza totală. În formele grave de difterie se introduce intravenos 1/4 sau 1/3 din doza totală de ser antidifteric diluat 1:20 în clorură se sodiu 0,9%, iar restul dozei intramuscular. Seroterapia se suspendează odată cu diminuarea intoxicaţiei, limfadenitei, dispariţia membranelor false, edemului faringian şi cervical. De obicei, seroterapia durează 3-4 zile, dar poate dura şi mai mult. Concomitent cu seroterapia se administrează antibiotice (penicilină, macrolide sau cefalosporine).

Terapia cu antibiotice are ca scop distrugerea bacilului difteric, însă nu înlocuieşte terapia specifică cu ser. Se preferă eritromicină parenteral câte 40-50 mg/kg (maximum 2 g pe zi) sau per os în 4 doze pe zi. Penicilina se administrează intramuscular câte 100- 200 mii U/kg pe zi în două prize. Antibioterapia durează 10-14 zile, se referă şi la suprainfecţiile bacteriene din formele severe.

În scop de dezintoxicare şi ameliorare a hemodinamicii bolnavului cu difterie toxică se indică: perfuzii intravenoase cu ser fiziologic, ringer lactat, glucoză 10%, albumină 10-15%, dextran 40. Cantitatea de lichide nu va depăşi 30-50 ml/kg/24 de ore i.v. şi nu va depăşi necesarul fiziologic pentru 24 de ore. Se vor administra concomitent manitol, furosemid. În formele toxice se va mai efectua corticoterapia: prednisolon – 3-5 mg/kg/24 de ore 5-7 zile sau dexametazon 0,5-1,0 mg/kg – durata 4-5 zile. La necesitate sunt indicate plasmafereza sau hemosorbţia.

Copilul cu difterie toxică are nevoie de îngrijiri speciale: respectarea strictă a regimului la pat, toate procedurile (igiena, alimentarea, tratamentul) se vor efectua în poziţie orizontală. Regimul la pat în difteria toxică gr. I-II va dura 3-4 săptămâni şi mai mult, în difteria toxică gr. III – 4-5 săptămâni şi mai mult.

La apariţia primelor semne de miocardită se vor administra prednisolon, cocarboxilază, nitrat de strihnină 1:10 000, câte 1 ml la un an de viaţă a copilului, de 4-6 ori pe zi, cardiotrofice.

În caz de polineuropatii difterice se administrează bromură de tiamină 5-6% (până la 15 injecţii), nitrat de strihnină (1:1000), prozerină, dibazol sau alte preparate ce contribuie la restabilirea funcţională a nervilor afectaţi.

În crupul difteric, concomitent cu seroterapia, sunt indicate antibiotice, bronhodilatatoare, corticosteroizi, hiposensibilizante, inhalaţii, la necesitate (stenoză progresivă) – intubaţie nazotraheală, sau traheostomia.

Deoarece difteria nu imunizează obligatoriu, bolnavilor la externare li se administrează anatoxină difterică (Td) 0,5 ml intramascular.

Tratamentul purtătorilor de bacili difterici.

Include asanarea focarelor de infecţie cronică în rinofaringe şi antibiotice: eritromicină sau alte macrolide peroral 7 zile. În caz de portaj persistent cura de antibiotice se repetă cu alt antibiotic. Nu se recomandă mai mult de două cure de antibiotice. Sunt indicate imunomodulatoare: groprinozină, imudon etc.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică include: primovaccinarea cu trivaccinul DTP la vârsta de 2,4 şi 6 luni, revaccinarea cu DTP la 22-24 de luni; celelalte revaccinări cu Td la 6-7 ani şi la 14-15 ani, apoi la fiecare 5 ani până la 40 şi la fiecare 10 ani până la 60 de ani.

În focare de difterie vor fi imunizate persoanele de contact, copiii şi adulţii, în primul rând acei care au atins vârsta de imunizare şi care nu posedă anticorpi în titre de protecţie (0,03-0,06 U/ml).

Profilaxia nespecifică include: depistarea precoce a bolnavilor cu difterie, examinarea la difterie a bolnavilor cu angină, laringită, laringotraheită şi alte boli suspecte, examinarea la difterie a persoanelor de contact din focare, spitalizarea provizorie a bolnavilor cu angină, instalarea carantinei în colectivităţi de copii (7 zile), examinarea clinică şi bacteriologică a persoanelor de contact, depistarea printre ei a copiilor neimuni şi imunizarea lor urgentă, depistarea în focare a purtătorilor de bacili difterici şi bolnavilor cu forme atipice şi tratarea lor.

Chimioprofilaxia difteriei la persoanele de contact apropriate se face cu penicilină prolongată (bicilină-3-5, benzatinpenicilină 600 000 U copiilor până la 6 ani şi 1,2 mil. U copiilor mai mari de 6 ani şi adulţilor) sau cu eritromicină (40 mg/kg/24 de ore pentru copii şi 1 g/zi pentru adulţi) în decurs de 7-10 zile.

SCARLATINA (CIM-10:A.38)

Scarlatina este o boală infecţioasă acută endemo-epidemică, determinată de tipuri toxigene de streptococ beta-hemolitic din grupul A, caracterizată clinic prin semne de intoxicaţie generală, amigdalită, exantem urmat de descuamaţie.

ISTORIC. Scarlatina este cunoscută din antichitate. Prima descriere este datată cu a.1554, de către medicul sicilian Ingrassias, sub denumirea de „rossania". Însă în trecut era confundată cu alte boli eruptive (rujeola, rubeola etc.). În 1676 savantul englez Sydenham a diferenţiat-o, denumind-o „febris scarlatinae" (febră eritematoasă, purpură).

Etiologie. Agentul cauzal al scarlatinei este reprezentat de variate serotipuri toxigene de streptococ β-hemolitic din grupa A, ceea ce a fost demonstrat de savanţii americani soţii Dick între anii 1921-1923 prin izolarea streptococilor β-hemolitici de la bolnavii de scarlatină şi transmiterea infecţiei la voluntari, prin culturi de streptococ hemolitic.

Streptococii patogeni pentru om fac parte din genul Streptococcus, familia Streptococaceae. Ei se clasifică în 3 tipuri:

1. Beta hemolitic (formează hemoliză completă în jurul coloniei).
2. Alfa hemolitic (formeazâ hemoliză parţială, verzuie – streptococi viridans).
3. Gama-nehemolitic (lipsa hemolizei).

Streptococul beta-hemolitic din grupul A este responsabil de majoritatea bolilor streptococice ale omului: amigdalite, scarlatină, erizipel etc. În cadrul grupului A, streptococii au fost clasificaţi în peste 80 de tipuri serologice. Streptococii care produc scarlatina secretă toxină eritrogenă (exotoxina Dick) care are putere invazivă (prin hialuronidază) şi putere necrozantă (prin streptolizină şi dezoxiribonuclează).

Agentul cauzal al scarlatinei, streptococcus pyogenes, este un coc gram-pozitiv, dispus în lanţuri, sensibil la dezinfectante uzuale şi numeroase antibiotice şi chimioterapice, inclusiv la penicilină.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie este omul bolnav de scarlatină cu forme tipice, atipice sau cu infecţii latente; persoane cu infecţii fruste, inaparente şi purtătorii de streptococ sănătoşi sau convalescenţi. Bolnavii de scarlatină sunt contagioşi în primele 7-10 zile de la debut. La pacienţii, care fac maladii streptococice supurative, amigdalite, rinofaringite cronice, contagiozitatea poate fi mai îndelungată (până la 3 săptămâni). Convalescentul de scarlatină poate rămânea purtător de streptococ până la 3-4 săptămâni de la vindecarea clinică.

Mecanismul de transmitere. Transmiterea poate fi:

- directă: pe cale aeriană prin secreţiile nazofaringiene ale bolnavilor sau purtătorilor de streptococ (picături Flugge);
- indirectă: prin mâini şi obiecte contaminate (jucării);
- pe cale digestivă (prin lapte şi produse lactate, creme contaminate);
- prin plăgi operatorii, plagă uterină, combustii etc.

Receptivitatea. Contagiozitatea este de 40%. Cel mai frecvent sunt afectaţi copiii de 2-7 ani. La sugari scarlatina este excepţională. Copiii în vârstă de 3-6 luni nu fac scarlatină, ei fiind protejaţi de antitoxina mamei. Boala poate fi întâlnită şi la adulţi, mai ales forma extrafaringiană.

Curba sezonieră a incidenţei scarlatinei arată un maximum în lunile reci ale anului (toamna, iarna şi la început de primăvară).

Periodicitatea remarcă o creştere a morbidităţii la fiecare 5-7 ani.

Imunitate. După scarlatină se obţine o imunitate antitoxică stabilă, antitoxinele fiind comune pentru toate tipurile de streptococi. Reîmbolnăvirile de scarlatină sunt foarte rare (2-3%). Anticorpii antibacterieni sunt tipospecifici şi nu protejează bolnavii de alte boli streptococice (angine, erizipel, otite, sinuzite etc.). Reîmbolnăvirile sunt determinate de alte tipuri de streptococ.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. Poartă de intrare a agentului cauzal cel mai frecvent serveşte mucoasa orofaringiană (foarte rar plăgile operatorii şi alte leziuni tegumentare). Aici streptococii beta-hemolitici se multiplică, elimină exotoxină eritrogenă şi determină local un proces inflamator: amigdalită sau supuraţie. Exotoxina difuzează în organism pe cale limfogenă şi hematogenă.

Convenţional, în patogenia scarlatinei se deosebesc 3 factori: toxic, infecţios (septic) şi alergic.

Factorul toxic. Toxina eritrogenă difuzează în sânge acţionând în special asupra sistemului nervos central, vegeto-endocrin, cardiovascular, manifestându-se prin intoxicaţie generală, enantem, exantem, tulburări cardiovasculare şi digestive chiar din primele zile ale bolii. Spre finele primelor două săptămâni de boală, organismul copilului produce antitoxine, astfel formându-se imunitatea antitoxică.

Factorul septic apare simultan sau la câteva zile de la cel toxic, fiind cauzat de pătrunderea streptococului în sânge şi în ţesuturi, determinând diverse complicaţii septice (angină ulceronecrotică, limfadenită, otită, mastoidită, septicemie, septicopiemie etc.). Aceste manifestări se pot instala atât în perioada de stare a bolii, cât şi mai târziu (în a două–a treia săptămână).

Factorul alergic. În urma circulaţiei în organism şi lizării agentului cauzal, se formează diverse substanţe antihistaminice, modificându-se astfel sensibilitatea organismului la proteinele celulei microbiene, ceea ce duce la apariţia sindromului alergic mai pronunţat şi care poate apărea atât în primele zile ale bolii, cât şi în a 2-a–a 3-a săptămână a bolii, manifestându-se prin febricule alergice, erupţii, pseudorecidive, artralgii, limfadenită, miocardită, glomerulonefrită etc.

La poarta de intrare au loc descuamarea epiteliului, necroza şi necrobioza amigdalelor. În ganglionii limfatici periferici se înregistrează necroză, edem. În scarlatina toxică sunt caracteristice: catarul extins al mucoaselor orofaringiene şi esofagului, necroza superficială a epiteliului, leziuni moderate în ganglionii limfatici periferici, miocardita, hepatita, nefrita toxică etc. În formele septice şi toxico-septice apar necroze, ulceraţii ale amigdalelor, otomastoidite, bronhopneumonii, empiem, peritonită etc.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie în scarlatină durează 1-10 zile (în medie 2-7 zile). Debutul bolii este brusc, uneori brutal, cu febră mare (39-40°C), dureri în gât, vomitări, cefalee. Peste câteva ore apar erupţii cutanate, care se extind rapid pe gât, trunchi, extremităţi. Uneori erupţiile apar în a 2-a–a 3-a zi a bolii.

Exantemul scarlatinos se manifestă prin prurit uşor şi se caracterizează printr-un eritem difuz punctat cu mici papule roşii, dând la palpare o senzaţie aspră de tegument granulos. Culoarea erupţiei este roşie-intensă. Erupţia scarlatinoasă începe pe gât şi torace şi se generalizează rapid, în circa 24 de ore. Este mai intensă pe suprafaţa flexorie a membrelor, în axile, pe flancuri şi abdomenul inferior (triunghiul femuroinghinal). În plicile de flexiune, erupţia are un aspect caracteristic sub formă de dungi hemoragice (semnul Pastia) ce persistă după stingerea erupţiei şi permite diagnosticul retrospectiv al scarlatinei. Pe faţă apare o congestie intensă a obrajilor, buzele devin carminate, contrastând cu paloarea circumorală (faţiesul descris de N.F. Filatov („facies pălmuit"). Concomitent cu exantemul de bază descris mai sus, în scarlatină pot fi:

- exantem miliar sub formă de vezicule mici cu lichid transparent sau albicios;
- exantem papulos, maculopapulos la copii cu antecedente alergice;
- exantem hemoragic, în formele severe cu aspect de purpură generalizată.

Exantemul scarlatinos poate fi intensificat prin compresiune sau stază produsă de garoul de cauciuc, apărând puncte hemoragice (semnul Rumpel-Leede). Tegumentele în scarlatină sunt uscate. Erupţiile se menţin 3-7 zile, apoi pălesc treptat. După 5-10 zile apare descuamaţie caracteristică, iniţial pe gât şi subunghial la pulpa degetelor. Scuamele au aspect făinos pe trunchi şi faţă (descuamare furfuracee) şi în lambouri pe palme şi tălpi, când se pot detaşa porţiuni mari respectând forma degetelor, mănuşii. Descuamarea durează 2-3 săptămâni. În scarlatina tratată precoce cu antibiotice, descuamarea este discretă.

Angina este un simptom permanent al scarlatinei, caracterizată printr-un eritem strict delimitat, rosu-intens cuprinzând amigdalele, pilierii, lueta şi o parte a vălului palatin, oprindu-se brusc la limita palatului dur ca o linie transversală. Alteori, angina poate fi pultacee, cu exsudat cenuşiu-gălbui distribuit în puncte sau zone care uneori confluează, luând aspectul unor membrane false. Angina poate fi şi ulceronecrotică (descrisă de Henoch), când streptococii sunt mai virulenţi şi dispun de o putere necrozantă mai mare. În cazuri şi mai severe, prin asociere cu germenii anaerobi, se poate realiza o angină gangrenoasă. Ganglionii limfatici submandibulari şi cervicali superiori sunt tumefiaţi şi dureroşi.

Ciclul lingual prezintă următoarele: în prima zi limba este intens saburală, în urmatoarele zile depozitul dispare treptat de la vârf spre bază şi de la margini spre centru, lăsând mucoasă roşie, prin detaşarea stratului epitelial, ceea ce face să proemine papilele linguale, aspect particular în scarlatină numit „limbă zmeurie," care este realizat complet după a 5-a–a 6-a zi de la debutul bolii; limba se reepitelizează apoi, căpătând culoare roşie-închisă cu luciu (limbă de pisică).

Toate aceste aspecte succesive reprezintă ciclul lingual după care se poate stabili retrospectiv diagnosticul scarlatinei.

În perioada de stare a bolii se pot constata următoarele: tahicardie, hipertensiune arterială moderată, zgomotele cordului clare, limitele cordului nu se schimbă. Dermografismul este alb, cu perioada ascunsă îndelungată şi cea vizibilă scurtă, simptomul Aşner negativ, ceea ce se explică prin predominarea simpaticotoniei. La a 4-a–a 5-a zi a bolii, rareori mai târziu, apar: hipotensiune arterială, aritmie respiratorie, o asurzire uşoară a zgomotelor cordului, dilatarea cordului spre stânga, suflu sistolic, ECG indică bradicardie sinusală şi aritmie. Aceste modificări au fost descrise de N.Filatov („inima scarlatinoasă") şi se asociau cu miocardita. Studiile efectuate de V.Molcianov, D.Lebedev, A.Koltâpin şi alţii au explicat aceste manifestări prin prezenţa vagotoniei caracterizate prin bradicardie (20-40 bătăi pe 1 minut), dermografism cu perioada ascunsă scurtă, iar cea vizibilă – indelungată.

Afecţiunile altor organe ţin de severitatea bolii: hepatomegalie cu subicter sau icter pronunţat, atingere renală (nefrită în focar cu oligurie, albuminurie şi cilindrurie); simptome neuropsihice (agitaţie, delir, convulsii, meningism sau comă cerebrală), artralgii (toxice) în formele severe. În analiza generală a sângelui se constată leucocitoză, neutrofilie, eozinofilie (4-12%), VSH crescută.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE ALE SCARLATINEI (după ***A. Koltâpin)***

Clasificarea scarlatinei în funcţie de tipul bolii

Forme clinice:

1. Tipice
2. Atipice:
   - Fruste:
     - Scarlatina rudimentară.
     - Scarlatina fără erupţii.
     - Amigdalita streptococică.
     - Extrafaringiană.
   - Maligne:
     - hipertoxică;
     - hemoragică.

Clasificarea scarlatinei în funcţie de gradul de severitate a bolii

- uşoară;
- medie;
- severă:
  - toxică;
  - septică;
  - toxico-septică.

Clasificarea scarlatinei în funcţie de evoluţia bolii

- Fără complicaţii şi fără unde alergice.
- Cu unde alergice.

- Cu complicaţii:
  - toxice;
  - alergice;
  - purulente.
- Abortive.
- Cu acutizări şi recidive.

Forma uşoară a scarlatinei se întâlneşte cel mai frecvent (80-90% din cazuri) şi se caracterizează prin debut acut cu febră moderată (38-38,5°C), semne de intoxicaţie generală moderate, amigdalită catarală. Erupţiile cutanate sunt tipice, însănătoşirea pacientului survine la a 4-a–a 5-a zi. Este necesar de a menţiona că şi în aceste cazuri pot fi complicaţii purulente şi alergice.

Forma medie se întâlneşte în 10-20% din cazuri, manifestându-se printr-un debut acut cu febră de 38-40°C, semne de intoxicaţie generală pronunţată (vome repetate, cefalee, excitabilitate, insomnie, delir etc.), amigdalită adesea cu depuneri (lacunară, necrotică), limfadenită periferică dureroasă.

Tabloul clinic manifest este de 5-7 zile, însănătoşirea survine peste 2-3 săptămâni, complicaţiile fiind mai frecvente.

Forma severă se întâlneşte în 0,5% din cazuri şi poate fi toxică, septică şi toxico-septică.

Forma toxică prezintă: debut brusc, hipertermic, erupţie intensă (frecvent hemoragică, cianotică), epistaxis, hematemeză, SCID, vomitări repetate, simptome neuropsihice intense (delir, agitaţie, convulsii, semne meningiene, comă), insuficienţă circulatorie (colaps), angina în debut fiind eritematoasă, şoc toxiinfecţios.

Forma septică prezintă: angină ulceronecrotică (necroze extinse pe pilieri, luetă, vălul palatin), febră înaltă, adenite şi periadenite submandibulare, hepato-, splenomegalie, complicaţii purulente precoce, SCID.

Forma toxico-septică constituie o combinaţie a celor două forme severe descrise.

Forme maligne actualmente nu se întâlnesc.

Formele fruste şi rudimentare se caracterizează prin debut acut fără intoxicaţie generală cu semnele clinice discrete. Temperatura este subfebrilă 1-2 zile sau normală, amigdalita, de regulă, este catarală, ganglionii limfatici regionali de dimensiuni mici. Erupţiile cutanate sunt scunde, palide, însă îşi păstrează localizarea preponderentă (pe părţile flexorii ale extremităţilor, plicile cutanate, triunghiul inghinal). Starea generală a pacientului este satisfăcătoare, durata bolii este de câteva zile. La a 2-a sau a 3-a săptămână poate apărea o descuamare discretă a tegumentelor şi a degetelor. În aceste forme sunt posibile complicaţii (otite, nefrite ş.a.).

Scarlatina fără erupţii se întâlneşte, de regulă, la adulţi. Debutul este acut, cu semne de intoxicaţie generală şi febră moderată. Erupţiile cutanate sunt discrete, adesea neobservate şi se menţin câteva ore. Celelalte semne clinice tipice ale scarlatinei, cum ar fi amigdalita, limfadenita periferică, manifestările linguale, descuamaţia, pot fi prezente, însă de scurtă durată. Rareori boala poate evolua sever cu complicaţii purulente precoce.

Scarlatina extrafaringiană

Particularităţile scarlatinei extrafaringiene sunt:

- poartă de intrare a agentului cauzal pot fi leziuni cutanate (în urma combustiilor, traumatismelor etc.), plaga chirurgicală, mucoasa urogenitală etc.;
- perioada de incubaţie scurtă;
- amigdalita şi modificările linguale pot lipsi sau sunt slab pronunţate;
- erupţiile apar şi sunt mai intense la poarta de intrare, apoi se extind pe tegumente;
- limfadenita regională corespunde porţii de intrare.

PARTICULARITĂŢILE SCARLATINEI LA SUGARI

Scarlatina la sugari se întâlneşte foarte rar, fiindcă la ei pragul sensibilităţii faţă de eritrotoxina streptococică este înalt, sindromul toxic este discret, angina catarală, erupţiile sunt slab pronunţate. Astfel de semne ca limba zmeurie şi descuamaţia nu sunt frecvente. Deşi tabloul clinic este frust, atipic, boala evoluează frecvent cu complicaţii purulente, septice (otite, limfadenite purulente etc.), apar septicemii cu diferite focare metastazice (meningită, osteomielită etc.) Sunt mai frecvente şi infecţiile intercurente (IRA etc.).

COMPLICAŢII:

A. Toxice (în prima săptămână a bolii):

- miocardită;
- hepatită;
- nefrită;
- suprarenalită;
- edem cerebral acut.

B. Septice (precoce şi tardive):

- otită;
- sinuzită;
- limfadenită;
- adenoflegmon;
- septicemie;
- meningită purulentă;
- endocardită.

C. Alergice (apar între a 15-a şi a 21-a zi de la debut şi mai târziu):

- artrită reumatismală;
- glomerulonefrită difuză acută;
- eritem nodos;
- purpură trombocitopenică;
- stare febrilă cu adenită etc.

Reîmbolnăvirile şi recăderile apar în caz de reinfecţie cu streptococul B-hemolitic grupul A în convalescenşă (primele 6 săptămâni) din cauza imunităţii imperfecte (în 0,3-0,5% din cazuri).

DIAGNOSTICUL POZITIV al scarlatinei se bazează pe date clinico-epidemiologice:

- contact cu pacienţi de scarlatină sau de alte boli streptococice;
- debut acut cu febră înaltă;
- intoxicaţie generală manifestă;
- amigdalită cu limfadenită regională;
- istm în flăcări delimitat;
- limbă „zmeurie";
- paliditatea triunghiului nazolabial pe fundal de hiperemie a obrajilor şi buzelor carminate (facies Filatov);
- discuamaţia în lambouri subunghială a extremităţilor şi furfuracee pe trunchi.

Datele de laborator:

a) izolarea streptococului β-hemolitic grupul A din depozitul de pe amigdale, din sânge (în formele septică şi toxico-septică);
b) determinarea de antistreptolizine O (ASO) în titru de peste 200 U;
c) analiza imunoenzimatică – depistarea de anticorpi specifici;
d) leucograma prezintă leucocitoză cu neutrofilie şi eozinofilie.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu alte boli eruptive: rubeola, rujeola, dermatita toxicoalergică, pseudotuberculoza, boala Kavasachi, boala serului, infecţia stafilococică cu exantem scarlatiniform etc. În scarlatina stafilococică (foarte rar întâlnită), erupţia de tip scarlatiniform apare în prezenţa unui focar purulent (limfadenită purulentă, osteomielită etc.), din care se izolează stafilococi. Lipsesc angina, limba zmeurie, alte semne caracteristice scarlatinei.

Boala Kavasachi poate avea acelaşi debut ca şi scarlatina cu febră înaltă (39-40°C), intoxicaţie generală manifestă, însă pentru ca sunt caracteristice conjunctivita (nepurulentă), sclerita, limfoadenopatia cervicală nedureroasă, erupţiile cutanate maculo-papuloase, adesea confluente, localizate pe trunchi şi faţă, palmele şi tălpile edemaţiate şi roşii; amigdalita nu are aceleaşi caracteristici ca în scarlatină. Adesea este mărit ficatul, pot apărea diareea, artralgii, artrite, modificări marcante din partea cordului.

Pseudotuberculoza şi yersinioza evoluează cu febră, intoxicaţie generală, erupţii scarlatiniforme, însă erupţiile adesea sunt polimorfe, maculo-papuloase (nu punctiforme), localizate în regiunea articulaţiilor, pe mâini şi tălpi, simptomul „glugă", „mănuşi", „şosete", pe faţă, inclusiv triunghiul nazolabial, modificări orofaringiene discrete. Adesea sunt mărite ficatul şi splina, poate fi icter, diaree, ceea ce pentru scarlatină nu este caracteristic.

PROGNOSTIC. Scarlatina la etapa actuală se caracterizează prin aspect predominant benign uşor sau mediu, raritatea complicaţiilor şi mortalitate redusă considerabil (0-0,1%). Acest tablou cuprinde scarlatina tratată precoce cu antibiotice, în caz contrar frecvenţa şi gravitatea complicaţiilor se majorează considerabil.

TRATAMENT. În cazul formelor uşoare şi al condiţiilor de izolare favorabile, copiii cu scarlatină pot fi trataţi la domiciliu. Se spitalizează copiii:

– cu forme severe ale bolii;
– cu complicaţii;
– din colectivităţi închise, familii numeroase, care locuiesc în cămine etc.

Spitalizarea şi izolarea bolnavilor se face pentru 7-10 zile, însă monitorizarea clinică şi de laborator continuă până la 21-22 de zile de la debutul bolii, pentru a preveni sau surprinde la timp apariţia complicaţiilor alergice (renale sau reumatismale). Izolarea individuală este necesară în scopul evitării infecţiilor încrucişate. În spitale nu se internează în acelaşi salon bolnavii noi şi convalescenţii de scarlatină.

Alimentaţia trebuie să corespundă vârstei copiilor şi să conţină ingredientele necesare. Se recomandă stabilirea unui regim hidric pentru dezintoxicare. Regimul la pat este indicat pe perioada febrei şi la apariţia unor complicaţii.

Tratamentul se efectuează în scopul suprimării germenului cauzal şi neutralizării toxinei. Tratamentul antimicrobian se face cu penicilină, antibioticul de elecţie. Penicilina-G se administrează în doze adecvat formei clinice 100 000 – 150 000 U/kg/24 de ore 7-10 zile în formele uşoare şi medii, 200 000 U/kg/24 de ore la început i.m. sau i.v., iar peste 3-4 zile per os în formele severe. Durata terapiei este de 7-10 zile şi mai mult.

Macrolidele (eritromicina, azitromicina, claritromicina, macropenul ş.a. în doze conform vârstei), cefalosporinele ş.a. substituie penicilina numai în cazurile în care pacientul nu tolerează penicilina sau scarlatina este produsă de tulpini de streptococ rezistente la penicilină. După suspendarea antibioterapiei se recomandă administrarea unei doze (conform vârstei) de bicilină-5 sau moldamină ori retarpen.

Medicaţii simptomatice şi tonifiante se prescriu doar în cazuri de strictă necesitate (antipiretice, analgezice, vitamine). Gargara repetată cu ceaiuri de muşeţel este bine venită ca şi aplicarea de comprese în adenopatii cervicale sau submaxilare.

În formele toxice se administrează perfuzii endovenoase, prednisolon (1-2 mg/kg/24 de ore), vitamine C, K, cardiotonice (glicozide cardiace) şi cardiotrofice (riboxină, cocarboxilază, ATF etc.).

În formele septice şi toxico-septice, antibioterapia se face cu doze mari de penicilină-G şi durează 2-4 săptămâni, asociată eventual cu terapia patogenetică, de dezintoxicare, simptomatică şi igieno-dietetică respectivă.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică a scarlatinei nu este încă rezolvată. Acţiunile antiepidemice efectuate în focar sunt: depistarea precoce activă a bolnavilor; izolarea strictă a acestora în staţionar sau la domiciliu pentru 8-10 zile; dezinfecţia curentă şi terminală.

De asemenea e necesară educaţia sanitară a populaţiei privind modul de transmitere a infecţiilor streptococice, riscul bolilor poststreptococice. Bolnavilor care au facut scarlatină li se interzice a frecventa colectivităţile de copii 22 de zile (de la data îmbolnăvirii). În instituţiile preşcolare şi şcolare (clasele I şi a II-a) se stabileşte carantină pe 7 zile din momentul izolării bolnavului.

RUJEOLA
(MORBILLI, CORI, POJAR, MEASLES)
(CIM-10:B05)

Rujeola este o boală infecţioasă acută extrem de contagioasă, provocată de virusul rujeolic, caracterizată prin febră, tuse, coriză, catar oculorespirator şi digestiv, enantem patognomonic şi maculopapulos, exantem.

ISTORIC. Rujeola este cunoscută din cele mai vechi scrieri (Rhazes, anii 860-932), însă iniţial era confundată cu alte boli eruptive. În a.1670, Sydenham (Anglia) a izolat rujeola ca entitate clinică. Au fost descrise epidemii cu evoluţie gravă, letalitate majoră care la copiii mai mici de 3 ani constituia circa 40%. Un progres în profilaxia bolii s-a obţinut în a. 1919, în urma introducerii serului de convalescent persoanelor de contact de către Nicolle şi Consejl (1918), apoi prin administrarea gamaglobulinelor. Din a. 1963 se aplică vaccinul antirujeolic viu atenuat.

ETIOLOGIE. Virusul rujeolic face parte din familia Paramyxoviridae, genul Morbillivirus, izolat pe culturi de ţesuturi de rinichi de maimuţă de către Enders şi Peebles (1954). În culturi provoacă modificări citopatice caracteristice: apariţia celulelor gigante larg vacuolate cu 40-100 de nuclee. Rezultatele obţinute în cultivarea virusului au permis atenuarea lui şi utilizarea vaccinului antirujeolic. Diferă de ceilalţi paramixoviruşi prin lipsa activităţii neuroaminidazice.

Virusul rujeolic este puţin rezistent la mediul extern, mai ales la temperaturi înalte, dar rezistă la temperaturi joase, în stare congelată. Este predominant epiteliotrop. Posedă şi o activitate hemaglutinantă. Virusul poate fi izolat din lavaj nazofaringian, sânge şi urină, începând cu ultimele 1-2 zile ale perioadei de incubaţie, perioada prodromală până la a 7-a zi de la apariţia erupţiilor.

EPIDEMIOLOGIE. Rujeola până în prezent rămâne o infecţie răspândită pe toate continentele şi este o problemă importantă a sănătăţii publice. Îşi face apariţia la intervale mari, de zeci de ani, cu ocazia importului unui caz contagios, şi atunci cuprinde toată populaţia receptivă, inclusiv oamenii vârstnici, copiii mici, evoluând mai sever, cu letalitate majoră.

Sursa de infecţie o constituie omul bolnav de rujeolă (forma tipică sau atipică), nu există purtători sănătoşi de virus rujeolic. Bolnavul este contagios cu 1-2 zile preventiv debutului bolii, apoi pe parcursul perioadei prodromale şi eruptive. Pericolul este mare nu numai în preajma bolnavului, ci şi la depărtare, întrucât curenţii de aer uşor deplasează virusul. **Calea de transmitere** este aeriană, prin secreţii nazofaringiene. Este posibilă transmiterea transplacentară.

Receptivitatea este generală. Pot fi afectate toate grupele de vârstă, dar majoritatea persoanelor se îmbolnăvesc în copilărie. Sugarii născuţi din mame imune posedă imunitate specifică până la vârsta de 5-6 luni. Indicele receptivităţii este de 95-100%.

Sezonalitatea rujeolei este iarna şi primăvara.

Imunitatea postinfecţioasă este durabilă, pentru toată viaţa.

Periodicitatea – morbiditatea sporeşte la intervale de 5-10 ani: sporadică, endemică sau epidemică.

PATOGENIE. Studiul efectuat de savanţii I.Şroit şi A.Cozliuc (1970) a demonstrat că la procesul patogenic participă 3 factori: de viremie, imunologic şi alergic. În funcţie de raportul dintre aceşti factori, bolnavii realizează diverse forme clinice. Virusul rujeolic afectează sistemul limfocitar şi reticuloendotelial.

În evoluţia rujeolei pot fi urmărite 6 faze:

1. Pătrunderea şi multiplicarea virusului în celulele epiteliale ale căilor respiratorii.
2. Pătrunderea şi multiplicarea masivă a virusului în nodulii limfatici cervicali, paratraheali, bronşiali.
3. Viremia primară.
4. Pătrunderea şi multiplicarea virusului rujeolic în ţesutul limfoid, reticuloendotelial histiocitar al organelor interne cu producerea necrozei celulelor infectate şi eliberarea unei cantităţi mari de virus, producându-se reinvazia leucocitară.
5. Viremia secundară.
6. Instalarea imunităţii stabile şi a proceselor reparative.

Manifestările clinice apar în faza viremiei secundare, fiind cauzate de modificări imunomorfologice şi de apariţia celulelor gigante polinucleare. Are loc citoliza celulelor contaminate sub acţiunea imunocitilor. Viruşii ce se eliberează pătrund în alte celule. Survine şi sensibilizarea organismului, în calitate de alergeni servesc componentele proteice virale şi produsele eliberate în urma degradării celulare. Aceste fenomene conduc la exsudaţia excesivă a tuturor organelor afectate, preponderent a mucoaselor. În apogeul viremiei la a 3-a – a 4-a zi a bolii apar erupţiile cutanate – un fenomen alergic. Pacienţii cu deficienţe ale imunităţii, mediate celular, pot dezvolta pneumonie cu celule gigante Hecht, fără erupţie, după o expunere la rujeolă sau după vaccinare antirujeolică. Pe parcursul bolii se formează anticorpi ce neutralizează viruşii, macrofagii digerează detrita celulară, se reabsorb focarele infiltrative, se restabileşte structura ţesuturilor.

Concomitent au loc procese imunodepresive ce pot conduce la activarea florei endogene şi la suprainfecţii bacteriene. Sunt descrise cazuri de panencefalită sclerozantă subacută, în care la bolnavi în sânge au fost detectaţi anticorpi antirujeolici, iar în creier – antigen de virus rujeolic, utilizând anticorpi fluorescenţi din serul de convalescent. Astfel, se presupune un nou tip de encefalită rujeolica – panencefalita sclerozantă subacută Dawson (PESS), descrisă de Dawson în anul 1934.

MORFOPATOLOGIE. În perioada prodromală apare o infiltraţie subepitelială a mucoaselor respiratorii şi tubului digestiv cu limfocite, monocite şi celule gigante. Astfel de infiltraţie apare rareori în stroma pulmonilor, realizând pneumonii interstiţiale. Procesul cutanat debutează în peretele vaselor sangvine mici, apoi în spaţiile perivasculare şi mai apoi în dermă. Au loc edemul şi infiltraţia cu limfocite, histiocite, celule gigante multinucleate, denumite celule gigante reticuloendoteliale Warthin–Fienkeldey. Este prezentă şi o proliferare reticuloendotelia-

lă manifestată clinic prin adenopatii moderate, mărirea splinei. În sistemul nervos central pot fi infiltrate perivasculare cu limfocite, celule gigante preponderent în substanţă albă, edem, staze. În PESS apare degenerescenţă corticală. În substanţa albă se evidenţiază corpi de incluzie intranucleari şi intracitoplasmici.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE ALE RUJEOLEI

A. În funcţie de tipul bolii:

1. Tipică.
2. Atipice:
   - frustă;
   - mitigată;
   - bronşică (dispneică);
   - toxică;
   - hemoragică.

B. În funcţie de gradul de severitate a bolii:

1) uşoare;
2) medii;
3) severe.

C. În funcţie de caracterul evoluţiei:

1) fără complicaţii;
2) cu complicaţii.

CRITERII DE SEVERITATE în rujeolă.

Generale:

1. Afectarea SNC (semne de intoxicaţie generală, vome repetate, halucinaţii, dereglări de conştiinţă, convulsii).
2. Sindrom de crup – laringotraheită stenozantă.
3. Sindrom obstructiv respirator.

Locale:

1. Numărul de elemente eruptive şi mărimea lor.
2. Caracterul erupţiilor (hemoragice, cu nuanţă cianotică).

TABLOUL CLINIC. ***Perioada de incubaţie*** durează între 8 şi 12 zile, poate să dureze şi 21-28 de zile, în cazul administrării în primele 3 zile de la contactul infectant al gamaglobulinei sau plasmei.

Perioada prodromală (preeruptivă sau catarală) durează 3-4 zile. Debutul este gradat, însoţit de febră care creşte treptat până la 38-39°C, intoxicaţie, catar respirator, conjunctivită.

Conjunctivita se exprimă prin fotofobie, lăcrimare, edem palpebral, hiperemie, pot fi secreţii purulente.

Catarul respirator este pronunţat şi se caracterizează prin: strănut, secreţii nazale abundente seroase, ulterior mucopurulente, uneori sangvinolente. Laringotraheita se manifestă prin voce raguşită şi tuse uscată, uneori lătrătoare (crup). Rareori se poate instala şi catarul digestiv cu vome, diaree, dureri abdominale.

Mucoasa bucală este edemată şi hiperemiată, limba – saburală. Apare enantemul bucal caracteristic, reprezentat prin congestie sau hemoragii pe vălul palatin, peretele posterior al faringelui, gingivita eritematoasă cu depozit fin albui.

A.P. Belsky (1890), apoi N.F. Filatov (1895) şi H Koplik (1896) au descris un simptom patognomonic al rujeolei care constă în prezenţa pe mucoasa obrajilor, în dreptul ultimilor molari, a unor formaţiuni izolate mici (cât bobul de griş) de culoare albă-cenuşie cu areolă roşie. Acest simptom este prezent în 80-90% din cazuri, apare în a 2-a zi a bolii şi dispare după 24 de ore de la apariţia erupţiilor, lăsând decolorări ale mucoasei.

Perioada de stare sau eruptivă durează 3 zile. Începe concomitent cu erupţia, fiind însoţită de recrudescenţa simptomelor generale. Febra, care spre sfârşitul perioadei prodromale se reduce pentru câteva ore, creşte iarăşi până la 39-40°C, simptomele catarale progresează.

Exantemul în rujeolă apare, de obicei, în a 4-a zi a bolii retroauricular, apoi pe frunte şi obraji, gât şi toracele superior, în ziua a 5-a a bolii erupţia coboară pe trunchi, iar în a 6-a zi – şi pe membre. Această extindere gradată în mod descendent şi centrifug (craniocaudal) a erupţiei este distinctivă pentru rujeolă. Erupţia eritematoasă iniţial sub formă de macule – pete roşii de 2-3 mm în diametru, apoi maculo-papule, cu margini accentuate, de regulă este confluentă, lăsând pe alocuri porţiuni de piele sănătoasă. Ea poate fi uşor pruriginoasă. Către a 5-a–a 6-a zi a bolii, erupţia devine mai pală şi dispare în ordinea în care a apărut. În locul erupţiei rămâne o pigmentaţie brună (tegument tigrat) şi descuamare furfuracee, care persistă în medie 7-10 zile, are valoare de diagnostic retrospectiv. Pot fi varietăţi ale erupţiei: cu mici vezicule miliare (morbilli vesiculosii), mai reliefată (morbilli elevati). Alteori erupţia devine hemoragică, nu întotdeauna caracterizând formele severe. Ea poate deveni cianotică în complicaţiile pulmonare. Erupţia poate fi şi discretă, atipică în forme frustă sau mitigată, poate lipsi în forma mitigată (morbilli sine morbillis).

Perioada posteruptivă (de pigmentaţie, convalescenţă)

În convalescenţă, temperatura treptat revine la normal, dispar semnele catarale, bolnavul îşi revine. Pericolul acestei perioade constă în riscul de suprainfecţii bacteriene şi virale ca urmare a imunosupresiei ce se dezvoltă în rujeolă. Copiii necesită supravegherea după boală 2–3 săptămâni de către medicul de familie.

Pe lângă forma tipică, pot fi forme atipice:

– ***forma frustă*** care evoluează cu intoxicaţie neînsemnată, subfebrilitate, cu apariţia în a 2-a – a 3-a zi de boală a unui exantem atenuat şi discret urmat de o pigmenţie neînsemnată.

– ***forma mitigată*** (morbiloid) se înregistrează la copiii, căroră după a 3-a – a 4-a zi de contact li s-a administrat gamaglobulină sau plasmă. Diferă de forma tipică prin perioada de incubaţie prelungită (21-28 de zile) şi perioada prodromală redusă (1-2 zile), temperatura corpului subfebrilă, simptome catarale moderate. Semnul Belsky-Filatov-Koplik adesea lipseşte, exantemul e mai mărunt, redus numeric, poate să apară iniţial pe trunchi, nu confluează, pigmentaţia este mai puţin pronunţată. Starea generală este bună. Complicaţii nu apar. Imunitatea esle durabilă.

– ***forma hipertoxică*** e posibilă la copii de vârstă fragedă, se manifestă cu debut brusc, uneori brutal, cu febră, vome, sindrom neurotoxic precoce (agitaţie

psihomotorie, convulsii, semne meningiene pozitive, comă cerebrală), fenomene de insuficiență cardiocirculatorie, șoc toxiinfecțios, care pot duce rapid la deces.

– ***forma hemoragică*** începe brusc, brutal, cu febră (40-41°C), delir, convulsii, stupoare, dereglări respiratorii, erupție hemoragică, epistaxis, melenă, sindrom de coagulare intravasculară diseminată.

– ***forma dispneică*** cu bronșită capilară (rujeola sufocantă) se întâlnește foarte rar la copii cu imunodeficiență. Este caracterizată prin debut brutal cu dispnee, tahipnee, tiraj al cutiei toracice și intercostal, cianoză, fenomene fizicale respective obstrucției bronhiilor și bronșiolelor cu exsudat vâscos, celule gigante. Erupțiile în aceste cazuri sunt puține, cianotice. Evoluție severă, adesea cu deces.

Rujeola la copii vaccinați ROR

Rujeola la vaccinați la care nu s-au produs anticorpi evoluează tipic. Copiii cu imunitate postvaccinală diminuată în caz de contaminare fac forme atipice, ușoare.

Rujeola la sugari

Până la 6 luni prezintă aspecte atipice ca în rujeola mitigată, în contextul unei imunități pasive transmise transplacentar. Nou-născuții din mame neimune fac forme tipice de rujeolă. Frecvent evoluează cu complicații bacteriene severe și cu o letalitate sporită.

Rujeola la adulți

Se întalnește în 30-40% din cazuri. Majoritatea fac forme tipice, dar posedă unele particularități: debut mai lent, catar respirator în primele 1-2 zile slab pronunțat; bolnavul mai frecvent acuză cefalee, dureri în faringe, tulburări gustative, tuse uscată; erupțiile apar în a 4-a – a 6-a zi a bolii. În perioada eruptivă starea generală se agravează mult cu semne de intoxicație mai pronunțate, hipertermie, halucinații, vome repetate, atingere hepatică cu icter ocazional și creștere moderată a AST, febra este mai îndelungată. Complicațiile bacteriene sunt mai rar întâlnite, cu o evoluție favorabilă. Destul de grav evoluează meningoencefalita rujeolică.

Rujeola la gravide

La gravide rujeola evoluează cu manifestări clinice tipice. În primul trimestru de sarcină prezintă risc de avort spontan, naștere prematură sau embriopatii congenitale.

COMPLICAȚII. Sunt cauzate de virusul rujeolic sau de suprainfecția bacteriană. Se întâlnesc mai frecvent la copii cu subnutriție, rezistență scazută sau la cei cu focare infecțioase latente preexistente, mai ales otorinolaringologice și pulmonare. Complicațiile sunt responsabile de circa 90% din decese prin rujeolă. Însă în ultimele decenii se marchează o scădere treptată a frecvenței complicațiilor în rujeolă.

Complicațiile specifice cauzate de virusul rujeolic sunt: laringita acută (crupul laringian), pneumonia interstițială, encefalita, meningoencefalita, meningita, PESS, keratita.

Laringita acută virală uneori stenozantă (crupul laringian) precoce apare în perioada prodromală a bolii și are o evoluție benignă. Crupul laringian tardiv se

declanşează în perioada de pigmentaţie, ca urmare a infecţiei bacteriene secundare, cu modificări profunde până la ulceraţii şi necroze ale mucoasei laringelui, cu evoluţie mai severă.

Pneumonia interstiţială uneori poate lua forma pneumoniei cu celule gigante Hecht. Se depistează la circa 20% din bolnavi. Este deosebit de gravă la copiii mai mici de 2 ani, când se prezintă sub o formă difuză bilaterală cu dispnee şi cianoză pronunţate, adesea evoluează spre deces.

Complicaţiile SNC în rujeolă (encefalita, meningoencefalita, PESS, meningita, encefalopatia, polineurita ş.a.) se întâlnesc destul de rar, dar au o evoluţie severă, cu sechele importante şi letalitate sporită (10-20%). Pot fi afectate toate grupele de vârstă, mai frecvent adolescenţii şi adulţii. Nu există o corelaţie directă a apariţiei acestor complicaţii cu forma clinică şi gravitatea rujeolei. De obicei, apar în perioada posteruptivă, dar sunt descrise cazuri şi în perioada eruptivă. Cu cât mai precoce apar aceste complicaţii, cu atât mai rezervat este prognosticul.

Encefalita (Meningoencefalita rujeolică) apare sub acţiunea directă a virusului rujeolic, capabil de a declanşa encefalită acută demielinizantă şi infecţie latentă a SNC – PESS. Frecvenţa apariţiei encefalitei acute rujeolice este de 1:1000 cazuri de boală faţă de PESS – 1:1000000. Encefalita (meningoencefalita) se manifestă prin convulsii generalizate sau localizate, febră, tulburări de conştiinţă, somnolenţă, paralizii de nervi cranieni sau periferici, ataxie cerebeloasă, nistagm, comă prelungită. Decedează circa 10-30% din bolnavi. Recuperarea este lentă, la 30% rămân sechele neuropsihice (tulburări de memorie, de comportament, epilepsie, spasticitate, neurite optice şi acustice). Patogenia encefalitei rujeolice este complexă: invazia virală sau activarea unui virus lent, sau reacţia alergică violentă în nevrax între anticorpii care apar la sfârşitul perioadei eruptive şi antigenul viral aflat în neuroni şi celulele gliale.

Panencefalita sclerozantă subacută (PESS) este o boală progresivă inflamatorie demenţială. Intervalul dintre rujeolă şi debutul PESS este de la 6 luni la 18 ani, cu o medie de 7 ani. Au fost demonstrate valori înalte de anticorpi antirujeolici în ser şi în LCR şi de antigen rujeolic în ţesutul cerebral. Vaccinarea antirujeolică a scăzut foarte mult incidenţa PESS, prin prevenirea rujeolei naturale.

Meningita seroasă în rujeolă evoluează uşor, fără expresie clinică, cu modificări citologice minore în LCR – zeci de celule limfocitare/mm^3, cu evoluţie favorabilă în 2-3 săptămâni.

Complicaţiile nespecifice. Scăderea rezistenţei generale (alergia rujeolică) şi a celei locale prin leziunile inflamatoare provocate de virusul rujeolic deschid numeroase porţi de intrare pentru agenţii bacterieni variaţi: streptococi, stafilococi, pneumococi, bacterii gram-negative. Cele mai frecvente complicaţii bacteriene sunt: bronhopneumonia, conjunctivita purulentă, stomatita, otita, amigdalita, laringita şi laringotraheita necrotică, ulcero-fibrinoasă care apar în perioada de pigmentare. Complicaţiile bacteriene se caracterizează prin evoluţie gravă, lentă, uneori ondulantă.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul rujeolei în forma tipică este uşor de stabilit. Dificultăţi survin numai în formele atipice, în perioada prodromală. Diagnosticul pozitiv se bazează pe date epidemiologice (contact cu bolnavi de rujeolă cu 10-12 zile înainte)

şi clinice: catar oculorespirator intens, faţă edemaţiată „plânsă", enantem bucal, semnul Belsky-Filatov-Koplik, gingivită urmate de erupţie caracteristică. Hemoleucograma prezintă leucopenie cu uşoară neutrofilie în perioada prodromală şi limfocitoză în perioada eruptivă. Examenul radiologic pulmonar uneori evidenţiază pneumonie interstiţială. Citodiagnosticul în secreţiile nazale determină celule gigante multinucleare, are valoare mai ales în perioada prodromală şi post-mortem.

Diagnosticul virusologic: virusul poate fi izolat din secreţiile biologice (lavaje nazofaringiene, sânge, urină) pe parcursul perioadei prodromale şi eruptivă prin cultivare pe ţesuturi respective. Investigaţiile virusologice în scopul detectării virusului rujeolic sunt folosite pentru studierea genotipurilor de viruşi circulanţi în populaţie.

Diagnosticul serologic: determinarea anticorpilor+ clasa IgM în serul sangvin prin analiza imuno-enzimatică (AIE) este metoda de bază în diagnosticul rujeolei; RPL, reacţia de hemaglutinoinhibare. Anticorpii apar în perioada eruptivă, titrul lor creşte în convalescenţă.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL al rujeolei se face în perioada prodromală cu virozele respiratorii acute (gripă, adenoviroze etc.), în perioada eruptivă cu rubeola, scarlatina, exantemul enteroviral, erupţiile medicamentoase, mononucleoza infecţioasă, boala serului, eritemul exsudativ polimorf, tifosul exantematic şi alte maladii cu exantem.

Diagnosticul diferenţial al rujeolei, rubeolei şi scarlatinei este prezentat în *tabelul 2*.

PROGNOSTICUL în general este bun, mai ales la copii cu stare de nutriţie satisfăcătoare, în condiţii de îngrijire bune. Este influenţat de vârstă, starea premorbidă, complicaţii, îndeosebi pneumonii şi encefalită, tulpini agresive de virus care pot conduce la deces.

TRATAMENT. Bolnavii cu rujeolă, de obicei, se tratează la domiciliu. Se spitalizează copiii cu forme severe, complicaţii, din familii material neasigurate, sugarii, copii din colectivităţi închise. La etapa actuală în Republica Moldova, în conformitate cu Programul Naţional de eliminare a rujeolei, spitalizarea tuturor cazurilor suspecte de rujeolă este obligatorie.

Repausul la pat este indicat pentru toată perioada febrilă. Se recomandă efectuarea unei riguroase igiene a cavităţii bucale (spălături cu infuzie de muşeţel, sol. hidrocarbonat de sodiu 2%), ochilor (cu tifon curat şi apă). În perioada febrilă, alimentaţia bolnavului include alimente bogate în vitamine şi microelemente, cu excepţia alimentelor picante şi grase. Aportul de lichide (ceaiuri, sucuri de fructe, apă minerală, compot, lapte) este obligatoriu.

Tratamentul medicamentos constă în administrarea de antipiretice (paracetamol – 10-15 mg/kg, doză unică, în febra de peste 38°C la fiecare 6 ore, per os), antihistaminice (cloropiramină – 25 mg, per os, 5-7 zile), antitusive şi expectorante (bromhexină, bronholitin, 5 zile), vitamine: acid ascorbic, revit, retinol (vitamina A, se administrează două doze, per os, două zile câte 100000 UI – 200000 UI o dată pe zi). În tratamentul formelor severe se face terapia de dezintoxicare prin perfuzii intravenoase cu glucoză 10%, Ringer lactat, terapia de deshidratare, anticon-

vulsivante, imunomodulatoare (interferon alfa–3 (1 mil.U) – câte un supozitor de două ori pe zi, 5 zile copiilor de vârstă şcolară; interferon alfa–2 (500000 U) – câte un supozitor, de două ori pe zi, 5 zile, copiilor de vârstă preşcolară. Antibioterapia se indică la copiii, care au complicaţii bacteriene, şi la sugari.

Tabelul 2

Diagnosticul diferenţial al rujeolei, rubeolei şi scarlatinei

Criterii de diagnostic		Rujeola	Rubeola	Scarlatina
1.	Perioada de incubaţie	7-17-21 de zile	11-21 de zile	2-7 de zile
2.	Simptomele iniţiale	Febră, catar respirator pronunţat, conjunctivită	Erupţie, uneori anticipată de limfoadenopatie, catar respirator discret	Febră, dureri la deglutiţie, cefalee, erupţii
3.	Modificări ale mucoasei orofaringiene	Hiperemia mucoaselor bucale, enantem, simptomul Filatov-Belschy-Koplik, gingivită	Hiperemie uşoară a arcurilor palatine, amigdalelor, rareori enantem	Hiperemie „aprinsă" delimitată a mucoaselor orofaringiene, amigdalită (critematoasă, foliculară, lacunară, necrotică), enantem
4.	Intoxicaţie	Pronunţată, 6-7 zile	Absentă	Pronunţată, 5-7 zile
5.	Temperatura corpului	38-40°, 7-8 zile cu două unde	Subfebrilă, 2-3 zile	38-40°, 7-8 zile
6.	Apariţia erupţiilor cutanate (ziua bolii)	În a 3-a – a 4-a zi a bolii	În prima – a 2-a zi	În prima – a 2-a zi
7.	Ordinea apariţiei erupţiilor cutanate	Gradat: prima zi pe faţă, gât, a 2-a zi pe trunchi, a 3-a zi pe membre	Pe tot corpul concomitent	Apare pe obraji şi coboară rapid pe tot corpul
8.	Caracterul erupţiilor de bază	Maculo-papuloasă, confluentă, în intervale de erupţie pielea e nemodificată	Rozeoloasă sau micromaculoasă, nu confluează, în intervale de erupţie pielea e nemodificată	Rozeoloasă-punctiformă pe fundal hiperemiat al pielii, nu confluează
9.	Localizarea erupţiilor	Pe tot corpul, mai abundente pe faţă, toracele superior şi suprafeţele flexorii ale membrelor, mai puţine pe picioare	Pe tot corpul, preponderent pe suprafeţele extensorii ale membrelor, pe fese, pe faţă – mai puţine	Pe tot corpul, cu excepţia triunghiului nazolabial; mai multe în fosele axilare, părţile laterale ale trunchiului, în triunghiul inghinal

10.	Durata erupţiilor	3-4 zile	2-3 zile	2-4 zile în forme uşoare, 6-8 zile în forme grave
11.	Modificări secundare ce survin în urma erupţiilor	Pigmentare şi descuamare furfuracee	Absente	Descuamare furfuracee pe corp; pe tălpi şi palme – în lambouri
12.	Alte tipuri de erupţii	Hemoragice, miliare	Nu sunt	Hemoragice, miliare, maculo-papuloase
13.	Alte sindroame clinice de bază	Oculorespirator	Poliadenopatie, în special nodulii limfatici cervicali posteriori şi occipitali măriţi şi nedureroşi	Amigdalită (eritematoasă, lacunară, necrotică). Limba – zmeurie
14.	Modificări ale leucogramei	Leucopenie, neutrofilie, apoi limfocitoză	Leucopenie, neutropenie, limfocitoză, plasmocite (10-20%) şi celule Turck	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie

PROFILAXIE. Rujeola este o boală infecţioasă de declarare obligatorie. Măsurile antiepidemice în focar sunt: depistarea precoce a bolnavului, izolarea lui la domiciliu sau în stationar până în ziua a 5-a de la apariţia exantemului (iar în caz de pneumonie – până la a 10-a zi). În colectivităţi pentru copii se instalează carantină timp de 21 de zile. Persoanele de contact se supraveghează clinic 21 de zile de la izolarea ultimului bolnav. Persoanelor din focar, care nu au suportat rujeola şi nu au fost vaccinaţi sau li s-a administrat o singură doză de vaccin cu mai mult de 6 luni în urmă, vaccinarea va fi efectuată de la vârsta de 10 luni până la 30 de ani.

Persoanelor de contact, cu contraindicaţii medicale în administrarea vaccinului ROR sau care nu au atins vârsta vaccinării, li se va administra imunoglobulină normală nu mai târziu de ziua a 5-a de contact, în doze conform instrucţiunii de folosire a preparatului.

Imunizarea antirujeolică constituie elementul de bază în profilaxia acestei maladii. În Republica Moldova, vaccinarea se efectuează cu trei doze de vaccin viu atenuat combinat – ROR (rubeola, oreionul, rujeola) la vârsta de 12 luni, 6-7 şi 16 ani. Pentru eliminarea rujeolei se impune realizarea unui nivel major de imunitate colectivă, prin vaccinarea a cel puţin 95% din receptivi. Astfel se poate întrerupe transmiterea naturală a virusului rujeolic.

RUBEOLA
(CRASNUHA, RUBELLA) (CIM-10:B06)

Rubeola este o boală infecţioasă foarte contagioasă, provocată de virusul rubeolic şi caracterizată prin manifestări respiratorii uşoare, adenopatii, erupţie micromaculoasă şi evoluţie benignă. Importanţa actuală este că virusul are capacitatea de a produce embriopatii în cazul infecţiei intrauterine.

ISTORIC. Rubeola a fost descrisă încă în a. 1834, de Wagner, însă pe atunci era considerată o formă frustă a rujeolei. Ca entitate nosologică separată, a fost recunoscută în a.1881. Rubeolei i s-a acordat importanţă deosebită după depistarea în a.1941, de către Gregg, a unor malformaţii oculare congenitale la copii născuţi din mame bolnave de rubeolă. Rolul teratogen al virusului rubeolic a fost apoi confirmat de numeroase studii. Virusul rubeolic a fost identificat abia în a.1962, de P.Parkman şi colaboratorii săi T.Weller, F.Neva, în baza cercetărilor cărora a fost obţinut vaccinul rubeolic atenuat pentru profilaxia maladiei.

ETIOLOGIE. Virusul rubeolic face parte din familia Togaviridae, genul Rubivirus. Particulele virale au formă sferică cu diametrul de 60-70 nm, un nucleoid central cu ARN şi înveliş lipidoproteic. Posedă doi antigeni: V – care induce rapid anticorpi şi S – cu un răspuns mai tardiv în anticorpi. Virusul este sensibil la eter, labil la căldură, rezistent la frig, în stare congelată se păstrează mult timp. Virusul se multiplică în culturi de amnion uman şi celule renale de iepure. În celulele afectate se formează incluziuni acidofile citoplasmatice. Nu prezintă varietăţi antigenice, dar se pare că există varietăţi în teratogenicitate.

EPIDEMIOLOGIE. Rubeola este o boală infecţioasă răspândită global, care îşi face apariţia în epidemii sau sporadic, perioada interepidemică fiind de 7-12 ani. Epidemiile însă nu pot fi sesizate complet din cauza numeroaselor forme atipice. Sunt descrise epidemiile mari de pe insulele Falkland (Hillenbrand F., 1956) şi St. Paul (Brody A. şi colab. săi, 1965), când boala a cuprins circa 90% din populaţie. Una din cele mai mari epidemii s-a declanşat în a.1964 în SUA, cuprinzând circa 12,5 mil. de locuitori, inclusiv 50 000 de gravide, având drept consecinţă naşterea a 20 000 de copii cu malformaţii congenitale. Aceasta a stimulat interesul de a găsi calea spre o imunoprofilaxie.

Sursa de infecţie o reprezintă doar oamenii bolnavi, inclusiv cei cu infecţii inaparente. Perioada de contagiozitate începe cu 2-7 zile înainte de erupţie şi durează 5-7 zile după apariţia erupţiei. Rareori virusul poate fi izolat până la 3 săptămâni, iar în rubeola congenitală durata de contagiozitate cuprinde mai multe luni şi chiar 1 an.

Modul de transmitere este direct şi aerogen, prin secreţii nazofaringiene, şi transplacentar – în rubeola congenitală. **Receptivitatea** este universală, afectând în primul rând copii şi adolescenţi. Dispersia înaltă a picăturilor de secreţii din căile respiratorii cu conţinut de virus favorizează transmiterea viruşilor cu curenţii de aer la distanţe mari. Morbiditatea nu se cunoaşte, deoarece în 30-50%

din cazuri boala evoluează ca infecţii inaparente. Prin probe serologice decelarea anticorpilor sporeşte de la 30% la copiii în vârstă de până la 5 ani până la 80% la cei în vârstă de 13-20 de ani. **Imunitatea** postinfecţioasă este durabilă, dar reinfecţiile sunt posibile, fiind atribuite unui răspuns imun primar incomplet.

PATOGENIE. Virusul rubeolic pătrunde în organism pe cale nazofaringiană, se ataşează şi invadează epiteliul respirator, apoi disemincazâ provocând viremie. Fiind predominant limfotrop, are tropism şi faţă de sistemul nervos central cu realizarea complicaţiilor (encefalită, meningoencefalită, PESS). Produce o reacţie constantă din partea ganglionilor limfatici, aceştia mărindu-se în volum prin stimularea formării leucocitelor tinere de iritaţie (celule Türck) şi prin apariţia de plasmocite. Se consideră că exantemul este un fenomen imunologic determinat de un complex virus rubeolic + anticorpi.

TABLOUL CLINIC. ***Perioada de incubaţie*** variază între 14 şi 21 de zile, în medie 17-18 zile.

Perioada prodromală durează 1-2 zile, dar deseori este absentă şi boala începe cu perioada eruptivă. Debut lent, cu subfebrilitate, rarcori cu febră, fenomene catarale uşoare: rinită, conjunctivită, faringită. Sindromul patognomonic al rubeolei este poliadenopatia. Are loc tumefierea ganglionilor limfatici, în special a celor occipitali şi laterocervicali (un intreg lanţ), retro- şi submandibulari. Sunt măriţi, de asemenea, ganglionii axilari, inghinali; ca dimensiuni ei variază de la 2-3 până la 4-5 cm, sunt mobili, neaderenţi, indolori, consistenţi, pielea în regiune este neschimbată, lipseşte edemul periglandular, niciodată nu supurează. Tumefierea ganglionilor limfatici apare cu 4-10 zile până la erupţie şi persistă 2-6 săptămâni, constituind primul şi ultimul, adesea unicul semn al rubeolei.

Perioada eruptivă începe cu apariţia unui exantem asemănător cu cel al unei rujeole uşoare. Erupţiile cutanate au caracter de macule mici, rotunde, de culoare roz, nu prea intense pe fundal de piele sănătoasă, de obicei, nu conflucazâ. Uneori erupţiile sunt de dimensiuni foarte mici, scarlatiniforme. Erupţia apare după urechi, pe faţă şi rapid cuprinde trunchiul şi membrele (într-o zi). Este mai abundentă pe trunchi, pe fese şi părţile externe ale membrelor superioare. În general, erupţia rubeolică este discretă, chiar rudimentară, nu persistă mult timp, dispare fără urme după 2 -3 zile. Erupţia este mai intensă la adulţi, poate fi uşor pruriginoasă, lasă o uşoară culoare brună, trecătoare. Nu lasă descuamare. Adenopatia persistă şi în această perioadă, iar febra este moderată sau absentă. În unele cazuri se pot înregistra hepato- şi splenomegalie moderată.

Tabloul sangvin prezintă leucopenie, neutropenie, limfocitoză relativă cu prezenţa limfocitelor atipice, mari „virocite"; constantă este şi apariţia de plasmocite (10-20%) şi celule Turck (plasmocite imature), în proporţie de circa 5-19%. Modificările hematologice persistă 5-6 săptămâni şi împreună cu tumefacţiile ganglionare constituie singura manifestare a rubeolei în absenţa erupţiei.

FORME CLINICE. La copii rubeola dobândită prezintă forme uşoare mai frecvent decât la adulţi, cu absenţa erupţiei. Există şi forme subclinice, decelabile

numai serologic. La adulţi boala decurge mai sever, cu perioada prodromală mai prelungită şi semnele clinice mai pronunţate, perioada eruptivă lipseste foarte rar.

COMPLICAŢII. Complicaţiile sunt foarte rare în rubeolă. Dintre complicaţiile cauzate de virusul rubeolic la adolescenţi şi adulţi în 15-25% din cazuri se înregistrează ***artrita rubeolică,*** afectând articulaţiile mici de la degete, pumni, uneori şi ale genunchilor. Sunt prezente dureri, tumefacţii articulare şi periarticulare. Poliartrita apare odată cu erupţia, durează de la câteva zile până la 2-3 săptămâni.

Purpura însoţită de trombopenie se întâlneşte în medie la 1:3000 de cazuri de boală, mai frecvent la fete. Apare peste câteva zile, uneori săptămâni după erupţie şi dispare după normalizarea trombocitelor.

Encefalita sau encefalomielita rubeolică apare foarte rar (circa 1:5000 de cazuri). Simptomele clinice (cefalee, convulsii, comă, ataxie, dezorientare) apar de obicei la a 3-a – a 5-a zi de erupţii, rareori cu 1-2 zile până la erupţii. Vindecarea se obţine deseori fără sechele, foarte rar poate surveni decesul. La necropsie se constată modificări degenerative nespecifice ale sistemului nervos central. Virusul rubeolic poate fi implicat în unele cazuri în etiologia panencefalitei sclerozante subacute care evoluează spre deces.

Rubeola la gravide şi rubeola congenitală

Rubeola la gravide evoluează cu aceleaşi simptome clinice, însă infecţiile subclinice sunt mai frecvente. În timp ce rubeola la copii sau la adulţi are evoluţie benignă, la gravide ea este urmată, de regulă, de contaminarea fătului, determinând tabloul grav al rubeolei congenitale: avort spontan, decese intrauterine, malformaţii congenitale.

Primele observaţii clinico-epidemiologice privind rubeola la gravide şi cea congenitală îi aparţin lui Gregg (a. 1941, Australia), fiind apoi confirmate de medicii din întreaga lume. Marea epidemie de rubeolă din anii 1964-1965 din SUA a generat circa 20 000 de copii cu sindrom de rubeolă congenitală cu diverse malformaţii, precum şi mii de cazuri letale ante- şi neonatale. Din materialul rezultat de la avort, virusul rubeolic este depistat în 90% din cazuri. Incidenţa viciilor congenitale se marchează în 40-60% din cazuri în funcţie de termenul sarcinii în care a avut loc contaminarea gravidei: în primele 4-8 săptămâni – 90%, în al 2-lea trimestru – circa 68%, în al 3-lea trimestru – 25%, însă viciile pot evolua şi mai târziu, pe parcursul a 6-14 ani. Virusul rubeolic se elimină de la copii cu malformaţii din secreţia nazală, urină, fecale, sânge. S-a demonstrat astfel transmiterea transplacentară a virusului rubeolic, rolul acestuia în producerea de malformaţii congenitale în urma infecţiei cronice intrauterine, posibilitatea transmiterii infecţiei rubeolice de la copii cu malformaţii la alte persoane.

PATOGENIA RUBEOLEI CONGENITALE. Viremia maternă determină diseminarea virusului rubeolic în ţesuturile embrionului sau fătului care poate fi izolat din orice ţesut sau organ. Virusul inhibă mitoza celulară, perturbând astfel dezvoltarea organelor. Infecţia persistentă a ţesuturilor fetale îşi continuă acest

efect de încetinire şi inhibare a mitozelor celulare şi în perioada postnatală, ceea ce are ca efect întârzieri în dezvoltarea sugarului. Studiile serologice au depistat la nou-nascuţii cu rubeolă congenitală titruri mari de anticorpi clasa IgM, concomitent infecţia virală activă, un fenomen imunologic paradoxal. În pofida dezvoltării sistemului imun, organismul nu poate să se elibereze de viruşi.

TABLOUL CLINIC. Cele mai frecvente şi importante manifestări clinice ale rubeolei congenitale descrise de către Gregg (triada lui Gregg) sunt malformaţiile: oculare, auditive şi cardiovasculare, dar pot fi afectate şi alte organe şi sisteme:

1) **oculare:** cataractă, microftalmie, iridociclită, retinopatie, glaucom;

2) **auditive:** surditate neurosenzorială, tulburări vestibulare;

3) **cardiovasculare:** persistenţa canalului arterial, stenoza arterei pulmonare, defect de sept intraventricular, hipoplazia unor artere, necroza miocardului, coarctaţia aortei etc.;

4) **sangvine:** purpură trombocitopenică, anemie hemolitică sau hipoplastică;

5) **neuropsihice:** microcefalie, encefalită, meningită, paralizii spastice, retard mintal, panencefalită cronică progresivă (dezvoltare ulterioară);

6) **digestive:** hepatită cu celule gigante (cu icter şi hepatomegalie), atrezie intestinală, pancreatică;

7) **genitourinare:** nefrită interstiţială, anomalii renale, hipospadie;

8) **cutanate:** anomalii dermatoglifice, dermită seborcică, dishidroză;

9) **metabolice şi de creştere:** diabet, tulburări de creştere (distrofie cu piticism).

Calendarul constituirii malformaţiilor congenitale se află în strânsă corelare cu perioada sarcinii în care a survenit rubeola. Primul trimestru corespunde perioadei de organogeneză intensă, de aceea şi sunt frecvente malformaţiile după rubeola survenită în această perioadă. Astfel, malformaţiile cardiace apar când rubeola survine în a 8-a – a 10-a săptămână de sarcină, oculare – în prima lună de sarcină, surditatea – în a 2-a – a 3-a lună de sarcină.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv al rubeolei se bazează pe simptomele clinice descrise, leucogramă (leucopenie, neutropenie, limfocitoză relativă cu plasmocite – 10-20% şi celule Turck) şi datele epidemiologice. Diagnosticul virusologic constă în izolarea virusului din secreţiile nazofaringiene, însă nu este o metodă de rutină.

Se practică metoda serologică prin punerea în evidenţă de anticorpi neutralizanţi şi inhibitori ai hemaglutinării (RHAI), care persistă mulţi ani, şi de anticorpi fixatori de complement, care sunt de scurtă durată. Imunoglobulinele antirubeolice clasa IgM, IgG se decelează prin AIE (metoda de bază la etapa actuală).

Pentru diagnosticul unei infecţii recente determinarea anticorpilor specifici IgM şi apoi IgG cu aviditate redusă are importanţă deosebită, deoarece ei apar din primele zile şi persistă până la 10 săptămâni, iar anticorpii IgG cu aviditate înaltă îşi fac apariţia mai târziu şi persistă mulţi ani.

Diagnosticul rubeolei la gravidă. Dacă aceasta a fost seronegativă, este suficientă determinarea anticorpilor specifici în reacţia de hemaglutinare, titrul minim

de hemaglutinine este 1:8, cu siguranţă – 1:32. Un titru în creştere indică un diagnostic sigur de rubeolă. În cazurile în care nu este cunoscută starea serologică anterioară, sunt semnificative IgM specifice sau creşterea titrului IgG specifice (sunt posibile reinfecţii, însă reinfecţia nu este însoţită de viremie şi riscul teratogen este minim).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL al rubeolei dobândite se face cu: scarlatina, rujeola, mononucleoza infecţioasă, enterovirozele cu exantem, erupţiile alergice. În rubeola congenitală se exclud alte infecţii congenitale, în primul rând cele din grupul ToRCHS (toxoplasmoza, rubeola, infecţia cu citomegalovirus, Herpes virusurile –VHS,VVZ, luesul), ca şi alte patologii fetale neinfecţioase.

PROGNOSTIC. Prognosticul rubeolei dobândite este favorabil. Cazurile letale sunt excepţionale (encefalita). Rubeola congenitală constituie o problemă gravă de importanţă socială cu multiple implicaţii menţionate: anomalii congenitale, contagiozitatea acestor cazuri.

TRATAMENT. Tratamentul rubeolei dobândite se face la domiciliu, izolând bolnavul pentru 7 zile de la debutul erupţiilor, cu repaus la pat, dietă bogată în vitamine şi microelemente, aport suficient de lichide (sucuri, ceai, apă plată, lapte) şi medicaţii simptomatice la necesitate. În rubeola congenitală copiii vor primi tratament în funcţie de manifestările clinice, fiind la evidenţă timp de câţiva ani pentru decelarea defectelor care pot apărea mai târziu.

PROFILAXIE. Persoanele de contact nu se izolează. Gravidele se vor izola strict, vor fi la evidenţă, sunt recomandabile investigaţii serologice pentru a se constata starea de receptivitate (75-90% dintre adolescente şi femei de vârstă fertilă sunt imune la rubeolă). Gravidele cu contact nemijlocit din focarele de rubeolă se supun observaţiei medicale şi investigaţiilor serologice. Prima probă de sânge se colectează la stabilirea faptului de contact. În cazul debutului clinic al rubeolei la gravidă se efectuează tratamentul simptomatic, iar gravida este avertizată despre riscul rubeolei congenitale la făt. Decizia privind întreruperea sarcinii se ia la confirmarea rubeolei prin date de laborator, individual, în funcţie de termenul sarcinii, acordul gravidei. În lipsa debutului clinic al rubeolei, prezenţei în primul ser recoltat a anticorpilor antirubeolici IgG în titre de $\geq$ 25 UI/ml, lipsa anticorpilor antirubeolici IgM, supravegherea medicală se anulează.

Din a. 1969 se utilizează vaccinul rubeolic atenuat care, fiind aplicat într-o singură doză, produce o conversiune serologică durabilă la 95-100% dintre vaccinaţi. În urma vaccinărilor a fost obţinută o scădere considerabilă a morbidităţii prin rubeola dobândită, precum şi congenitală. Astfel, se prevede o eliminare a rubeolei care necesită o acoperire vaccinală globală, de peste 95% a persoanelor receptive. În calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Modova sunt introduse trei doze de vaccin viu atenuat combinat – ROR (rubeola, oreionul, rujeola) la vârsta de 12 luni, 6-7 şi 16 ani. Vaccinul este contraindicat gravidelor, deoarece vaccinarea antirubeolică produce o viremie şi virusul poate afecta (deşi excepţional) fătul. Nu se recomandă contactul gravidelor cu cei vaccinaţi antirubeolic.

OREIONUL
(PAROTIDITĂ EPIDEMICĂ. INFECȚIA URLIANĂ, SALIVITA EPIDEMICĂ)
(CIM-10:B26.0-B26-9)

Oreionul este o boală infecțioasă acută, produsă de virusul urlian și caracterizată clinic prin afectarea glandelor salivare (parotide, submandibulare, sublinguale), a sistemului nervos central (SNC) și a altor țesuturi glandulare (pancreas, gonade etc.).

ETIOLOGIE. ***Virusul urlian*** face parte din familia Paramyxoviridae și conține ARN, care este înconjurat de anvelopa formată din lipide și proteine. În componența anvelopei intră hemaglutinina, hemolizina și neuraminidaza. Virusul urlian are structură antigenică stabilă, de aceea el nu prezintă variante antigenice. Este relativ rezistent în mediul extern, substanțe aseptice. Virusul urlian se păstrează la temperatura de 18-20°C câteva zile, dar este rezistent la temperaturi joase.

La persoanele bolnave virusul poate fi identificat în salivă, LCR, sânge, urină, laptele matern.

EPIDEMIOLOGIE. Oreionul reprezintă o boală infecțioasă cu manifestări sporadice sau endemo-epidemice și specific umană.

Sursa de infecție o prezintă bolnavii de diferite forme clinice. Nu se cunosc purtători sănătoși de virus. Bolnavul este contagios în ultimele 2-3 zile ale perioadei de incubație și în primele 9-10 zile de boală, rareori mai mult.

Modul de transmitere.

Transmiterea poate fi:

- pe cale aeriană, prin picături de salivă infectată în procesul vorbirii, sărutului;
- indirectă, prin obiecte de uz contaminate cu salivă infectată (mai rar).

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de transmitere transplacentară a infecției urliene.

Receptivitatea este generală. Indicele contagiozității, care constituia 30-50%, după imunizarea cu două doze de vaccin ROR pe scară largă, a scăzut considerabil. Deși este o boală a copilăriei, în ultimul timp oreionul s-a deplasat spre grupele de vârstă mai mare, adolescenți și adulți tineri. Copiii născuți de mame imune mențin o imunitate pasivă 9-10 luni.

Imunitatea după boală este durabilă, reîmbolnăvirile sunt excepționale.

Cea mai eficientă măsură în prevenirea oreionului este vaccinarea. În Republica Moldova vaccinarea universală contra oreionului a demarat în 1983. Erau vaccinați copiii la vârsta de 12 luni. Începând cu anul 2002, vaccinarea copiilor se efectuează cu două doze de vaccin ROR la vârsta de 12 luni (vaccinarea primară) și la 6-7 ani (revaccinarea).

Administrarea a două doze de vaccin și măsurile antiepidemice nespecifice (depistarea precoce și izolarea bolnavilor, aerisirea încăperilor, evitarea locurilor aglomerate și a contactului cu bolnavii) au contribuit la o reducere esențială a

morbidităţii prin oreion de la 210-24°/$_{oooo}$, în 1996-1998, până la 44-58°/$_{oooo}$ în 1999-2001. La începutul anului de studiu 2007-2008, situaţia epidemică la oreion s-a agravat. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate la persoanele născute până în anul 1995, care au făcut doar o singură doză de vaccin antiurlian sau nu au fost vaccinate. Ponderea bolnavilor de vârstă şcolară (7-18 ani) a constituit 55,7-75%. A sporit numărul bolnavilor cu oreion în vârstă peste 18 ani. În ultimii ani (2009-2010) morbiditatea prin oreion a scăzut până la 3,48°/$_{oooo}$.

PATOGENIE. Poartă de intrare a infecţiei este mucoasa căilor respiratorii superioare, unde au loc fixarea şi replicarea virusului. Apare viremie primară. Localizarea primară şi replicarea virusului urlian se produc în glandele salivare, alte organe glandulare (pancreas, testicule) şi în sistemul nervos central. Pătrunderea virusului în ţesutul glandular şi în alte organe decurge paralel, dar procesul inflamator evoluează mai rapid în glandele salivare, parotida fiind cel mai frecvent afectată dintre ele. Aici au loc replicarea şi acumularea virusului urlian, care apoi pătrunde în sânge (viremie secundară), afectând organe noi. La a 7-a – a 9-a zi de boală în organism se acumulează o cantitate mare de anticorpi neutralizanţi şi treptat organismul se eliberează de virus, astfel se stabileşte perioada de convalescenţă. După a doua săptămână de boală, noi afectări organice se înregistrează foarte rar. Izolarea virusului din salivă, sânge, LCR, urină şi laptele matern atestă caracterul de infecţie sistemică a oreionului.

MORFOPATOLOGIE. Datele morfopatologice în oreion sunt studiate în special în baza materialelor biologice recoltate de la bolnavi, cadavre şi studii experimentale efectuate asupra maimuţelor. Cu excepţia testiculului unde virusul produce hemoragii punctiforme şi distrucţia epiteliului tubilor seminiferi comprimaţi prin edem, în celelalte ţesuturi leziunile sunt minime. În glandele salivare se constituie edem interstiţial difuz, exsudate serofibrinoase cu mononucleare şi degenerescenţa epiteliului canalicular. Reacţii inflamatorii şi edematoase sunt evidenţiate în pancreas şi în testicule. Hemoragiile interstiţiale, infarctizările şi edemul local pot determina atrofia epiteliului germinativ testicular, cu hialinizări şi fibroză.

În cazurile grave cu afectarea SNC (meningite, meningoencefalite), microscopic leziunile meningiene se caracterizează prin hiperemie, edem, infiltrate celulare perivasculare, leziuni ischemice. În encefalita urliană, apar uneori demielinizări perivenoase şi reacţie microglială. Mai pot fi afectate tiroida, glandele mamare, dar mai rar.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE ALE OREIONULUI

Clasificarea oreionului conform tipului de boală:

- **Forme tipice:**
  - ✓ glandulară: cu afectarea numai a ţesutului glandular (parotidită, submaxilită, pancreatită, orhită etc.);
  - ✓ cu afectarea SNC (meningită, meningoencefalită seroasă etc.);
  - ✓ neuroglandulară sau mixtă: cu afectarea glandelor salivare şi a SNC, diferite variante, de asemenea, cu afectarea altor organe glandulare (parotidită, pancreatită, orhită, meningită seroasă).

morbidităţii prin oreion de la 210-24°/$_{0000}$, în 1996-1998, până la 44-58°/$_{0000}$ în 1999-2001. La începutul anului de studiu 2007-2008, situaţia epidemică la oreion s-a agravat. Majoritatea cazurilor au fost înregistrate la persoanele născute până în anul 1995, care au făcut doar o singură doză de vaccin antiurlian sau nu au fost vaccinate. Ponderea bolnavilor de vârstă şcolară (7-18 ani) a constituit 55,7-75%. A sporit numărul bolnavilor cu oreion în vârstă peste 18 ani. În ultimii ani (2009-2010) morbiditatea prin oreion a scăzut până la 3,48°/$_{0000}$.

PATOGENIE. Poartă de intrare a infecţiei este mucoasa căilor respiratorii superioare, unde au loc fixarea şi replicarea virusului. Apare viremie primară. Localizarea primară şi replicarea virusului urlian se produc în glandele salivare, alte organe glandulare (pancreas, testicule) şi în sistemul nervos central. Pătrunderea virusului în ţesutul glandular şi în alte organe decurge paralel, dar procesul inflamator evoluează mai rapid în glandele salivare, parotida fiind cel mai frecvent afectată dintre ele. Aici au loc replicarea şi acumularea virusului urlian, care apoi pătrunde în sânge (viremie secundară), afectând organe noi. La a 7-a – a 9-a zi de boală în organism se acumulează o cantitate mare de anticorpi neutralizanţi şi treptat organismul se eliberează de virus, astfel se stabileşte perioada de convalescenţă. După a doua săptămână de boală, noi afectări organice se înregistrează foarte rar. Izolarea virusului din salivă, sânge, LCR, urină şi laptele matern atestă caracterul de infecţie sistemică a oreionului.

MORFOPATOLOGIE. Datele morfopatologice în oreion sunt studiate în special în baza materialelor biologice recoltate de la bolnavi, cadavre şi studii experimentale efectuate asupra maimuţelor. Cu excepţia testiculului unde virusul produce hemoragii punctiforme şi distrucţia epiteliului tubilor seminiferi comprimaţi prin edem, în celelalte ţesuturi leziunile sunt minime. În glandele salivare se constituie edem interstiţial difuz, exsudate serofibrinoase cu mononucleare şi degenerescenţa epiteliului canalicular. Reacţii inflamatorii şi edematoase sunt evidenţiate în pancreas şi în testicule. Hemoragiile interstiţiale, infarctizările şi edemul local pot determina atrofia epiteliului germinativ testicular, cu hialinizări şi fibroză.

În cazurile grave cu afectarea SNC (meningite, meningoencefalite), microscopic leziunile meningiene se caracterizează prin hiperemie, edem, infiltrate celulare perivasculare, leziuni ischemice. În encefalita urliană, apar uneori demielinizări perivenoase şi reacţie microglială. Mai pot fi afectate tiroida, glandele mamare, dar mai rar.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE ALE OREIONULUI

Clasificarea oreionului conform tipului de boală:

- **Forme tipice:**
  - ✓ glandulară: cu afectarea numai a ţesutului glandular (parotidită, submaxilită, pancreatită, orhită etc.);
  - ✓ cu afectarea SNC (meningită, meningoencefalită seroasă etc.);
  - ✓ neuroglandulară sau mixtă: cu afectarea glandelor salivare şi a SNC, diferite variante, de asemenea, cu afectarea altor organe glandulare (parotidită, pancreatită, orhită, meningită seroasă).

- **Forme atipice**:
  - ✓ frustă;
  - ✓ asimptomatică.

Clasificarea oreionului conform gradului de severitate a bolii:

– uşoară;
– medie;
– severă.

Criteriile de evaluare a gradului de severitate:

- ***Criterii generale:***
  - ✓ afectarea SNC (simptome de intoxicaţie, de afectare a meningelor şi a ţesutului cerebral);
  - ✓ durata şi nivelul maxim al febrei.
- ***Criterii locale:***
  - ✓ implicarea în procesul patologic nu numai a glandelor salivare, dar şi a altor organe glandulare (pancreasul, gonadele etc.);
  - ✓ gradul de tumefiere a glandelor parotide:

– *Gradul I* – tumefierea glandelor parotide se apreciază numai prin palpare;
– *Gradul II* – tumefierea glandelor parotide se determină nu numai prin palpare, ci şi vizual;
– *Gradul III* – tumefierea glandelor parotide este însoţită de edem cervical.

Clasificarea oreionului în funcţie de evoluţia bolii:

- Ciclică, fără complicaţii;
- Cu complicaţii.

TABLOUL CLINIC. Perioda de incubaţie variază între 11 şi 21 de zile, în medie 16-18 zile. Manifestările clinice depind de formele clinice.

AFECTAREA GLANDELOR SALIVARE

Parotidita urliană – se înregistrează aproximativ în 80% din cazuri. La sfârşitul incubaţiei, pentru 24-48 de ore pot să apară simptome prodromale nespecifice: subfebrilitate sau febră moderată, disconfort, indispoziţie, cefalee, anorexie, mialgii, dureri în zona retromandibulară.

Perioada de stare este marcată de tumefacţia iniţial unilaterală a glandei parotide, proces care în numeroase cazuri poate constitui primul simptom de boală. Tumefacţia glandei începe postauricular (posterior ramurii ascendente a mandibulei), creşte progresiv în primele 3 zile şi se menţine 7-10 zile. Tumefacţia produce jenă dureroasă care se accentuează la mişcările de masticaţie, înghiţire, presiune locală şi e însoţită uneori de trismus. Rareori durerea posedă un caracter neuralgic cu iradiere auriculară.

Sunt descrise 3 puncte dureroase caracteristice parotiditei epidemice care facilitează diagnosticul în formele atipice de boală: articulaţia temporomandibulară, procesul apicol al mastoidei şi zona retroangulomandibulară. Ştergerea şanţului retroangulomandibular constituie un simptom important şi pentru diagnosticul diferenţial al parotiditei unilaterale. Pielea este întinsă, lucitoare şi de culoare obişnuită. La palpare, glanda parotidă afectată prezintă o rezistenţă

elastică, păstoasă, nu lasă godeu sau amprentă digitală, uşor dureroasă. În majoritatea cazurilor procesul inflamator atinge şi a doua glandă parotidă, bilateralizarea ca şi prinderea altor organe şi ţesuturi fiind precedată de o nouă ascensiune febrilă. Tumefacţia exprimată a ambelor glande parotide determină o lărgire a bazei feţei, imprimându-i aspect de „lună plină" sau „pară". Edemul periglandular se poate extinde uneori (rar) şi asupra zonelor învecinate (cervicală, presternală), creând numeroase probleme de diagnostic diferenţial.

Un simptom precoce şi cu valoare diagnostică este simptomul Moursou reprezentat prin congestia şi tumefacţia orificiului bucal al canalului Stenon situat vizavi de al doilea molar superior, fiind asociat cu edemul şi hiperemia mucoasei bucale, eritemul faringian. Tumefacţia glandei parotide se asociază frecvent cu implicarea glandelor submaxilare şi sublinguale. Secreţia salivară este redusă. Fenomenele generale sunt moderate. Febra nu depăşeşte 39°C şi durează 2-4 zile. Regresiunea completă a simptomatologiei în cazul parotiditei necomplicate se produce în 7-10 zile. Febra scade litic.

Submaxilita mai frecvent este bilaterală, tumefacţia are o consistenţă păstoasă, elastică, ovală, situată în loja submandibulară. Edemul care însoţeşte tumefacţia poate fi răspândit în unele cazuri în regiunea cervicală. În cazul în care procesul este unilateral, acesta poate fi confundat cu o adenopatie. Submaxilita poate fi separată sau cel mai frecvent asociată cu afectarea glandei parotide.

Afectarea glandei sublinguale. Mai frecvent poate fi întîlnită în asociere cu submaxilita sau parotidita. Apare tumefacţia glandelor sublinguale. Edemul provoacă o importantă jenă în alimentaţie, se poate răspândi în regiunea superioară cervicală.

Alte afecţiuni glandulare

Pancreatita poate apărea concomitent cu afectarea glandelor salivare sau mai frecvent la câteva zile ulterior tumefierii acestora şi foarte rar poate prezenta o formă separată.

Debutează brusc cu dureri epigastrice care iradiază în spate şi lateral (durere „în centură"), este însoţită de greţuri şi vomitări, anorexie, diaree sau constipaţie, febră, frison, rareori stare de colaps. Uneori simptomatologia se manifestă cu dureri violente abdominale (abdomen acut). În plan diagnostic se determină amilazemia şi amilazuria crescute. Rolul diabetogen al pancreatitei urliene este interpretat în mod variat de autori. Se consideră că la persoanele predispuse genetic la diabet zaharat, oreionul ar juca un rol declanşator, ar evidenţia o insuficienţă insulară preexistentă.

Diagnosticul de pancreatită urliană se stabileşte în baza datelor clinice, epidemiologice şi de laborator, examinării ultrasonore a pancreasului. Evoluţia este favorabilă, semnele clinice cedează treptat, după 10-12 zile bolnavul revine la normal. Funcţia pancreasului se restabileşte în 3-4 săptămâni.

Orhita (orhoepididimita) urliană se înregistrează în 31-34% din cazuri, afectând în special adolescenţi şi adulţi tineri. Ea urmează după parotidită, dar o poate

preceda sau poate chiar apărea ca unica manifestare a oreionului (mai rar). Afectarea frecvent este unilaterală, poate fi bilaterală (15%-25%). Orhita se dezvoltă, de obicei, în primele 1-2 săptămâni ale infecţiei urliene. Debutul este brusc cu febră, frison, greaţă, vomitări şi dureri în partea inferioară a abdomenului. Simptomele generale cedează în 1-2 zile în cazul apariţiei celor locale: durere vie testiculară, tumefacţie, congestie, temperatură crescută locală. Testiculul este dublat sau triplat în volum. Regresiunea fenomenelor locale este totală după 7-10 zile.

Ooforita urliană apare rar, evoluează cu febră, vome, dureri în abdomenul inferior, la palpare ovarul e mărit şi dureros. Diagnosticarea este foarte dificilă.

Dacrioadenita (inflamaţia glandei lacrimale) se întâlneşte rar, e bilaterală, cu durere suborbitală, lacrimare şi edem în partea externă a orbitei.

Nevrita, poliradiculopatia, nefrita, mastita, tiroidita, hepatita, miocardita, prostatita, trombocitopenia apar extrem de rar în infecţia urliană.

Afectarea SNC în oreion este foarte frecventă, dar uneori e lipsită de manifestări clinice.

Meningita urliană este una dintre cele mai frecvente meningite cu lichid clar. Se instalează mai frecvent ulterior parotiditei (a 5-a – a 7-a zi), dar poate preceda sau poate apărea concomitent. Debutează cu febră, cefalee, greaţă, vome repetate. Semnele meningiene (redoarea cefei, semnele Kernig, Brudzinschi) apar în prima – a doua zi a bolii, dar pot fi disociate sau chiar absente. LCR – transparent, proteinorahie normală (rar usor crescută), pleiocitoză (de la $0,3 \cdot 10^6$/l până la $3 \cdot 10^6$/l) limfocitară; glucorahie, clorurorahie – valori normale. În primele 2-3 zile ale bolii pleiocitoza poate fi mixtă, uneori neutrofilică.

Simptomele clinice în meningita urliană la majoritatea pacienţilor se menţin minimum 2-3 zile, maximum 5-8 zile, foarte rar 10-15 zile şi mai mult. Modificările LCR se menţin mai mult decât semnele clinice (maximum 3-4 săptămâni). Evoluţia meningitei este benignă.

Encefalita (meningoencefalita) urliană se întâlneşte mai puţin frecvent (0,5-1% din cazurile de oreion), comparativ cu meningita, şi se manifestă cu febră (39-40^{0}C), tulburări de conştiinţă (obnubilare, sopor), delir, convulsii, comă, semne de focar cerebral. De regulă, apare în convalescenţă până în a 25-a zi de la debutul bolii şi mai rar precede parotidita sau se prezintă ca manifestare izolată.

Oreionul la gravide, la nou-născuţi şi la sugari

Oreionul la gravide evoluează în forme tipice. Fiind declanşat în primul trimestru al sarcinii, prezintă risc de avort sau malformaţii congenitale (aproximativ 20% din cazuri). Fibroelastoza endocardică primară ar fi consecinţa infecţiei urliene intrauterine. La nou-născuţi şi sugari oreionul se întâlneşte foarte rar şi evoluează cu parotidită sau submaxilită. Alte glande, sistemul nervos central nu sunt afectate.

Oreionul la adulţi

Evoluează în forme grave cu afectarea mai frecventă a gonadelor (uneori orhita este singura manifestare clinică). Complicaţiile sunt mai frecvente.

COMPLICAŢII. Miocardita urliană este o complicaţie rar întâlnită, care apare mai frecvent la adulţi, mai rar – la copii. Se vindecă fără urmări.

Surditatea (din cauza nevritei nervului acustic) poate fi unilaterală sau bilaterală, temporară sau definitivă. Debutul este brusc, cu vertij, ataxie şi vomitări. Această complicaţie se întâlneşte rar, dar e foarte severă.

Alte complicaţii (mielite, meningomielite, purpură trombocitopenică, poliradiculopatii, artrite etc.) se întâlnesc foarte rar.

La copii în vârstă de până la 2 ani sunt posibile complicaţii cu suprainfecţii bacteriene (otită, pneumonie, stomatită).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL al oreionului cu afectarea glandelor salivare se face cu:

- parotidita purulentă acută;
- parotidita toxică;
- parotidita virală;
- mononucleoza infecţioasă, limfadenita cervicală;
- difteria faringiană toxică;
- flegmonul planşeului bucal (anghina Ludwig);
- litiaza salivară;
- tumorile parotidiene.

Pancreatita în oreion pune probleme de diagnostic diferenţial cu abdomenul acut (apendicită, ocluzie intestinală, peritonită acută) şi pancreatite de altă etiologie (virală, bacteriană).

Orhita urliană diferă de orhita din cadrul altor boli virale şi bacteriene, torsiuni testiculare, varicocel, tumori.

Meningita urliană în primul rând trebuie diferenţiată de meningita tuberculoasă. Debutul acut, cu sindrom meningian, adesea însoţit de dureri în abdomen, evoluţia favorabilă în dinamică, în LCR – glicorahia normală sau uşor crescută sunt şi simptomele caracteristice pentru meningita urliană. În meningita tuberculoasă, debutul este insidios, cu progresarea simptomatologiei în dinamică. LCR, ţinut 12-24 de ore la temperatura camerei, formează la suprafaţă un văl de fibrină din care se izolează bacilul Koch prin examen direct sau cultură; scăderea glicorahiei caracterizează meningita tuberculoasă.

Mai dificilă este diferenţierea meningitei urliene de celelalte meningite seroase virale (în infecţia enterovirală, poliomielită). În aceste cazuri deosebit de importante sunt datele epidemiologice (contactul cu bolnavi de oreion), alte simptome clinice caracteristice pentru enteroviroze, cât şi investigaţiile de laborator. Meningita urliană nu prezintă probleme de diagnostic diferenţial cu meningitele bacteriene acute.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv este bazat pe date epidemiologice, clinice şi de laborator. Diagnosticul este dificil în atingerea parotidiană unilaterală şi discretă şi, mai ales, în formele clinice fără afectarea glandelor salivare.

DATE DE LABORATOR.

Leucograma prezintă o leucocitoză nesemnificativă şi tranzitorie, apoi leucopenie cu limfocitoză. Amilazemia şi amilazuria sunt crescute în caz de pancreatită urliană.

În cazurile tipice de oreion, pentru confirmarea diagnosticului nu sunt necesare teste de laborator specifice. În absenţa semnelor clinice tipice sau în caz de parotidită recidivantă, acestea sunt necesare, şi anume:

– izolarea virusului în perioada acută a bolii – din sânge (primele două zile de boală), salivă şi LCR (în primele 3-4 zile de boală), urină (până în a 10-a zi) – se face prin inoculare pe ouă embrionale de 8 zile şi pe culturi tisulare;

– RPL (PCR) – determinarea genomului viral;

– determinarea prezenţei anticorpilor specifici clasa IgM în serul sangvin prin analiza imunoenzimatică;

– teste serologice specifice ce pot fi folosite: RHAI, RFC. Ambele se efectuează concomitent din serul sangvin recoltat în stadiul acut al bolii şi din cel recoltat în perioada de convalescenţă. O creştere de 4 ori a titrului de anticorpi în serul de convalescent confirmă diagnosticul de infecţie urliană.

De obicei, anticorpii apar în prima săptămână de boală, titrul lor sporind treptat până la maximum în a 3-a sau a 4-a săptămână de boală.

PROGNOSTIC. Oreionul are un prognostic favorabil. Cazurile letale sunt excepţionale, de obicei, prin encefalită sau meningoencefalită. După pancreatita urliană, uneori apare pancreatită cronică, diabet zaharat; după orhita urliană – azospermie, atrofie testiculară, tumori testiculare; după meningita (encefalita) urliană – cerebrastenie (70%), hipertensiune intracraniană (10-15%), hipoacuzie (rareori).

TRATAMENT. Tratamentul este simptomatic şi igieno-dietetic. Nu există un tratament etiologic specific.

Spitalizarea este indicată în formele cu afecţiuni nervoase, în prezenţa pancreatitei, orhitei, în cazuri cu afecţiuni poliglandulare, în formele severe, cu complicaţii. Formele uşoare şi medii de oreion se pot trata la domiciliu.

Tratamentul oreionului cu afectarea glandelor salivare.

Regimul zilei:

– Repaus la pat – 10-14 zile.

– Igiena cavităţii bucale (spălături cu infuzie de muşeţel, sol. Nitrofural 1:5000, sol. hidrocarbonat de sodiu 2%).

Dieta:

– Regimul alimentar adaptat toleranţei digestive. Alimente semisolide. Aport de lichide (apă minerală plată, sucuri, compot, ceaiuri).

Antipiretice: paracetamol – 10-15 mg/kg doză unică copiilor, la febră, per os.

Vitamine: polivitamine în drajeuri, comprimate – per os, 10-14 zile.

Aplicaţii calde uscate asupra glandelor salivare afectate.

În forma gravă:

Diuretice: acetazolamidă – 0,06-0,25 mg – o singură doză, per os.

Imunomodulatoare: interferon-alfa 2 (viferon, în supozitoare de două ori pe zi), 5 zile.

Antiinflamatoare nesteroidiene (ibuprofen etc.)

Tratamentul copiilor cu pancreatită urliană.

Regimul zilei:

– Repaus la pat până la dispariţia semnelor clinice (7-10 zile).

– Igiena cavităţii bucale.

Dieta:

– În primele 1-2 zile – pauză alimentară, apoi se va administra dieta cu restricţie în lipide şi glucide, după 10-12 zile se va trece la dieta 5p. Aport de lichide – ape minerale alcaline, ceaiuri.

Terapia de dezintoxicare: perfuzii endovenoase cu Clorură de sodiu 0,9% sau sol. Ringer lactat.

Antiproteolitice: aprotinină 10000-20000 AtrU de două ori pe zi (sau 1000 AtrU/kg) î.v. în perfuzii până la normalizarea amilazei în sânge şi urină.

Spasmolitice: papaverină, drotaverină per os, kreon ş.a.

Preparate cu enzime: pancreatină 10000-25000 U de trei ori pe zi după mese (capsule sau drajeuri fără a le strivi), per os, 7-10 zile.

Antihistaminice (la necesitate): cloropiramină, clemastină, prometazină per os, 7-10 zile.

Antipiretice: paracetamol 10-15 mg/kg doză unică copiilor (la febră), per os.

Vitamine (polivitamine în drajeuri, comprimate) per os, 10-14 zile.

Aplicaţii reci pe proiecţia pancreasului.

Tratamentul copiilor cu orhită urliană.

Repaus la pat – până la dispariţia semnelor locale.

Aplicaţii reci – primele 2-3 zile din debutul orhitei.

Aplicaţii calde – din ziua a 3-a – a 4-a de la debutul orhitei.

Suspensoriu – pe perioada acută a bolii şi încă 2-3 săptămâni după dispariţia semnelor clinice.

Glucocorticoizi: prednisolon 1-2 mg/kg/24 de ore i.m. – 5-10 zile sau dexametazonă 0,1-0,2 mg/kg/24 de ore – 5-10 zile.

Antiinflamatoare nesteroidiene: ibuprofen, în 3-4 prize pentru perioada acută a bolii.

Antibiotice: ampicilină, amoxicilină – per os, 7 zile.

Imunomodulatoare: interferon–alfa 2 (viferon în supozitoare de două ori pe zi) 5 zile.

Antipiretice: paracetamol – 10-15 mg/kg doză unică copiilor (la febră), per os.

Vitamine (polivitamine în drajeuri, comprimate) per os, 10-14 zile.

În cazurile grave de orhită cu edem bilateral pronunţat, este aplicat tratamentul chirurgical.

Tratamentul copiilor cu meningită (meningoencefalită) urliană

Se efectuează puncţia lombară, care contribuie la reducerea presiunii intracraniene, cedarea cefaleei, îmbunătăţirea stării generale.

Regimul zilei:

– Repaus la pat pe parcursul perioadei acute a bolii.

– Igiena cavităţii bucale.

Dieta:

– Regimul alimentar adaptat toleranţei. Aport de lichide (apă minerală plată, sucuri, compot, ceai, lapte).

Terapia de dezintoxicare: Rehidratare perorală (ceai, sucuri), perfuzii intravenoase cu glucoză 10%, ringer lactat şi coloizi, raportul coloizi: cristaloizi – 1:3. Monitorizarea diurezei orare.

Substituenţi de plasmă şi soluţii perfuzabile (albumină 10% – 10 ml/kg, dextran 40 – 5-10 ml/kg i.v.).

Antiinflamatoare nesteroidiene: ibuprofen per os, pentru perioada acută a bolii.

Terapia de deshidratare: furosemid 1% – 0,1-0,2 ml/kg/24 de ore, 1-2 zile i.v. şi/sau acetazolamidă (0,25 mg) per os, 0,06-0,25 mg, o singură doză dimineaţa pe nemâncate, conform schemei, 3-4 săptămâni, sau hidroclorotiazidă (cu preparate economisitoare de potasiu) – 1 comprimat de 1-2 ori/zi, sulfat de magneziu 25% – 1 ml/an copiilor după 1 an, i.v. sau i.m., 7-10 zile.

Vitamine: C, E, complexul B, per os, 10-14 zile.

Ameliorarea circulaţiei sangvine cerebrale: pentoxifilină 2% – 10 mg/kg/zi i.v., vinpocetină 0,5% – 0,5-1 mg/kg/zi cu clorură de sodiu 0,9% – 10 ml i.v. în jet 5-10 min., 7-10 zile.

Anticonvulsivante: diazepam 0,5% – i.m. sau i.v., diazepam rectal 10 mg (doza 0,5 mg/kg) sau oxibutirat de sodiu 20% – 50-150 mg/kg (în absenţa tulburărilor respiratorii), i.m., i.v., sau fenobarbital 10 mg/kg cu clorură de sodiu 0,9% i.v. (în 10-15 min.).

Antipiretice: paracetamol – 10-15 mg/kg – doză unică copiilor (în febră), per os.

Antihistaminice (la necesitate): cloropiramină sau clemastin, prometazină per os, 7-10 zile.

Corticoterapia (în meningoencefalită): dexametazonă – 0,5-1 mg/kg/24 de ore i.v. sau i.m., 2-3 zile sau prednisolon – 2-3 mg/kg/24 de ore i.v. sau i.m., 2-3 zile.

Imunomodulatoare: interferon-alfa 2 (viferon în supozitoare, de două ori pe zi), 5 zile.

Antiproteolitice: aprotinină 10000-20000 AtrU de două ori pe zi (sau 1000 AtrU/kg) i.v. in perfuzii.

Oxigen.

PROFILAXIE.

Profilaxia specifică. În Republica Moldova, vaccinarea se efectuează cu trei doze de vaccin viu atenuat combinat – ROR (rujeolă, oreion, rubeolă) la vârsta de 12 luni, 6-7 şi 16 ani.

Profilaxia nespecifică. Este obligatorie izolarea bolnavului la domiciliu sau în secţiile de boli infecţioase, pentru o durată de 9-10 zile sau până la dispariţia fenomenelor clinice. Depistarea şi supravegherea persoanelor de contact timp de 21 de zile de la ultimul caz. În colective – carantină, se interzice accesul copiilor noi până la suprimarea focarului epidemic.

Se practică dezinfecţia curentă a obiectelor contaminate, curăţenia şi aerisirea încăperii.

TUSEA CONVULSIVĂ (PERTUSSIS) CIM-10:A37.0, A37.9

Tusea convulsivă este o boală infecţioasă acută determinată de cocobacilul Bordetella pertussis, transmisă pe cale aeriană şi caracterizată clinic prin accese paroxistice de tuse spasmodică, precedate de o inspiraţie zgomotoasă.

ISTORIC. Boala a fost descrisă pentru prima dată în 1578, de Baillou, la Paris. În secolul următor, Sydenham a numit-o pertussis, iar în 1906 Y.Bordet şi O.Gengou au izolat agentul cauzal al bolii – Bordetella pertussis.

ETIOLOGIE. *Bordetella pertussis* (genul Bordetella) este un cocobacil mic, imobil, cu lungime de 0,5-1 micron, gram-negativ, strict aerob, nesporulat. Posedă o capsulă mucoasă. Cultura se face pe mediul Bordet-Gengou (agar + sânge + glicerină şi cartof). *Bordetella pertussis* posedă o structură antigenică complexă constituită din 8 aglutinogeni, în funcţie de combinaţia cărora se deosebesc patru serotipuri:

I – conţine aglutinogenii 1, 2, 3;

II – conţine aglutinogenii 1, 2, 0;

III – conţine aglutinogenii 1, 0, 3;

IV– conţine aglutinogenii 1, 0, 0.

Serotipul I se consideră cel mai patogen şi provoacă forme medii şi severe de boală la copii nevaccinaţi, celelalte serotipuri se depistează în formele atipice şi uşoare.

Cocobacilul pertussis posedă şi alte substanţe biologic active, cum ar fi: hemaglutinina filamentoasă, endo- şi exotoxina citotoxina traheală, factorul promotor de limfocitoză, adenilatciclază şi factorul protectiv.

Hemaglutinina determină virulenţa cocobacilului, de asemenea, poate provoca hemoliza eritrocitelor.

Toxina este reprezentată prin două fracţii: endo- şi exotoxină, cu acţiune dermonecrotică şi proprietăţi imunogene, posedă tropism preferenţial faţă de SNC şi sistemul vascular. La pacientul cu tuse convulsivă se formează o cantitate foarte mică de antitoxine, care practic nu poate fi determinată.

Factorul promotor de limfocite e responsabil de limfocitoza din tusea convulsivă, are acţiune sensibilizantă şi activează toxina.

Adenilatciclaza provoacă inflamaţia epiteliului tractului respirator, produce edem local, activează fagocitoza şi distrugerea microbului.

Factorul protector este antigenul responsabil de formarea imunităţii durabile, stabile pentru toată viaţa. Componentul antipertussis din vaccinul D T P conţine culturi de bacil pertussis lizate, factorul protector lipseşte, fapt ce conduce la formarea imunităţii incomplete. Copiii vaccinaţi se pot îmbolnăvi, însă fac, de regulă, forme uşoare, fruste, în urma cărora se formează o imunitate dură, stabilă.

Citotoxina traheală produce stază ciliară şi împiedică regenerarea celulelor lezate.

Toxina dermonecrotică produce vasoconstricţie, necroză ischemică localizată şi microhemoragii locale.

Tusea convulsivă este o infecţie de suprafaţă, rareori germenii pătrung în profunzimea epiteliului mucoasei respiratorii.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie este omul bolnav cu forme tipice şi atipice de boală (abortive, subclinice), mult mai rar purtătorii de bacili.

Transmiterea infecţiei este aerogenă prin picături, excepţional este posibilă transmiterea indirectă (prin obiecte proaspăt contaminate).

Contagiozitatea bolnavului este maximă în perioada catarală şi încă 2-3 săptămâni de la debutul acceselor de tuse. Perioada de contagiune începe după 7 zile de la contactul infectant, menţinându-se timp de 4-5 săptămâni de la debutul bolii (fără tratament cu antibiotice). În cazurile tratate precoce cu antibiotice, durata contagiozităţii este de 8-10 zile.

Receptivitatea este mare, indexul constituind 70-75%. Tusea convulsivă este o boală a copilăriei, afectând îndeosebi copiii de la 1 până la 5-7 ani, inclusiv nounăscuţii, care nu posedă imunitate transplacentară. Pot face boala şi adulţii.

Imunitatea postinfecţioasă este durabilă, deşi nu sunt excluse reîmbolnăvirile (la adulţi), fiind uneori determinate de *B. parapertussis.*

Morbiditatea s-a redus mult în ultimele decenii, prin vaccinarea antipertussis. Se consideră dificilă, dacă nu imposibilă, eradicarea tusei convulsive datorită faptului că agentul patogen nu poate fi eliminat din populaţie, iar vaccinurile actuale necesită perfecţionare.

Incidenţa bolii sporeşte iarna şi primavara. Epidemiile apar la 2-4 ani. Mortalitatea este mică (0,1%). Majoritatea cazurilor letale se constată printre copii în vârstă până la 1 an.

PATOGENIE. Poarta de intrare a infecţiei este mucoasa căilor respiratorii. *B. pertussis* se multiplică în mucoasa respiratorie, producând necroze ale epiteliului bronşic şi infiltraţie leucocitară. Aceasta este faza catarală, care coincide cu perioada iniţială a bolii. Infecţia se poate extinde în straturile mai profunde bronhopulmonare, provocând o peribronşită şi un proces inflamator interstiţial în plămâni. Mucusul gros şi vâscos, a cărui eliminare e dificilă prin tuse, obstruează unele bronşiole, producând arii de atelectază şi emfizem compensator. La aceste aspecte se mai pot alătura leziuni suplimentare intraalveolare, determinate de invazia bacteriană secundară. *B. pertussis* nu pătrunde în sânge.

Particularităţile procesului infecţios în tusea convulsivă diferă de alte boli infecţioase (rujeolă, scarlatină, difterie etc.) prin faptul că:

- toxicoza infecţioasă primară şi semnele catarale sunt slab pronunţate sau chiar absente;
- boala se dezvoltă lent, atingând culminaţia doar la a 2-a – a 3-a săptămână de boală.

Aceasta, se explică, probabil, prin faptul că *B.pertussis* la multiplicare şi lizare formează o cantitate neînsemnată de toxină.

Rolul principal în patogenia tusei convulsive îi aparţine toxinei cocobacilului. Accesele paroxistice de tuse spasmodică se produc prin excitaţia terminaţiilor nervoase din mucoasa respiratorie provocată de către toxina *B. pertussis*. Excitaţia specifică a receptorilor vagali declanşează reflexul de tuse însoţit de un spasm al musculaturii bronşice. Această excitaţie devine constantă. Impulsurile se deplasează spre SNC, bulbul rahidian, centrul respirator, unde se formează un focar dominant de excitaţie (Utomski). Prezenţa focarului dominant de excitaţie în bulbul rahidian explică apariţia simptomului principal în tusea convulsivă – tusea spasmodică în acces (convulsivă, paroxistică). Formarea acestui focar de excitaţie începe încă în perioada iniţială a bolii, însă mai stabil şi puternic el devine în perioada spasmodică, la a 2-a – a 3-a săptămână de la debut.

Particularităţile dominantei după Utomski sunt:

- hiperexcitaţia centrelor respiratorii pneumotaxice şi sumarea excitaţiilor, inclusiv a celor foarte minore, conduc la apariţia acceselor de tuse spasmodică;
- reacţionarea centrelor respiratorii şi la excitaţii nespecifice (auditive, emoţionale, examinarea faringelui etc.);
- posibilitatea de a iradia excitaţiile spre centrele din apropiere: de vomă, vasomotor, centrul musculaturii scheletului;
- focarul de excitaţie devine stabil, păstrându-şi activitatea un timp îndelungat (6-8 săptămâni şi mai mult); focarul dominant de excitaţie poate deveni inert, cu consecinţă similară (tuse spasmodică) şi la excitaţii nespecifice;
- starea iniţială de hiperexcitabilitate a centrelor respiratorii pneumotaxice poate fi urmată de o fază de hipoexcitabilitate (parabioză), când se produce epuizarea funcţională a acestor centre, ceea ce se exprimă prin stop respirator (apnee).

În tusea convulsivă mai pot avea loc dereglări hemodinamice în SNC, dereglări de ritm respirator, creşterea permeabilităţii vaselor sangvine (toxina posedă angiotropism), stază venoasă în circuitul mic, hipertensiune arterială în urma spasmului vascular periferic, imunodeficienţă secundară şi suprainfecţii bacteriene, virale. Toate acestea complică starea pacientului, iar în unele cazuri se soldează cu deces.

MORFOPATOLOGIE. La nivelul aparatului respirator se constată leziuni bronşice în formă de congestie şi infiltraţie. Mucusul vâscos obliterează unele bronşiole cu atelectază consecutivă. Leziunile endobronşice se pot extinde pe întregul perete bronşic, consecinţă fiind bronşiectazia. Infiltraţia peribronşică poate cuprinde şi parenchimul pulmonar, provocând pneumonii tip interstiţial cu *B.pertussis*. Se pot produce şi pneumonii determinate de suprainfecţii bacteriene. În cazuri severe e posibilă o encefalită cu congestie intensă, edem, hemoragii punctiforme în substanţa cerebrală şi pe meninge, precum şi modificări degenerative neuronale cu distrugerea unor celule nervoase cu posibile sechele psihice ulterioare. Patogenia encefalitei în tusea convulsivă este complexă, intervenind: factorii toxici şi alergici, microbieni, hipoxia, microhemoragiile cerebrale etc.

TABLOUL CLINIC. Tusea convulsivă este o boală cu evoluţie ciclică, succesivă. Se evidenţiază 4 perioade clinice ale bolii:

1) Perioada de incubaţie (3-14 zile, în medie 5-8 zile).
2) Perioada catarală (3-14 zile).
3) Perioada convulsivă (spastică, spasmodică, paroxistică – 2-4 săptămâni).
4) Perioada de retrocedare şi de convalescenţă (2-4 săptămâni).

Astfel, perioada de contaminare-vindecare cuprinde 10-12 săptămâni.

Perioada catarală începe cu semne de catar respirator: tuse uşoară, uscată, rinită uşoară. Temperatura corpului e normală sau atinge 37-37,5°C. Starea generală a pacientului rămâne neschimbată. Tusea treptat devine mai frecventă, predominant nocturnă, cu caracter spastic, uneori urmată de vomitări, rezistentă la terapeutica uzuală. Copilul pierde pofta de mâncare, se dereglează somnul. Apare paliditatea tegumentelor, hiperemia conjunctivelor, edemul palpebral, în plămâni – raluri uscate şi umede.

Perioada convulsivă se caracterizează prin accese tipice de tuse spasmodică ce permit diagnosticul clinic al bolii.

Accesul de tuse se anunţă, de regulă, printr-o aură (senzaţie de nelinişte), respiraţie frecventă. Urmează un inspir brusc, profund, însoţit de un suspin, apoi de o serie de secuse expiratorii (5-10) scurte, afone, spastice. Urmează o inspiraţie adâncă, prelungită, sonoră (repriza) comparată cu regetul măgarului sau cântecul cocoşului (fr.Coqueluche). Se termină accesul de tuse prin expectoraţia dificilă a unei mici cantităţi de mucus vâscos şi cu vomitări. Copilul este epuizat, extenuat. Accesul de tuse durează 1-3-5 minute, este constituit din secuse expiratorii şi reprize de la 2-3 până la 10-15 cicluri şi mai multe.

În timpul accesului de tuse, faciesul pacientului este intens congestionat, cianotic, cu ochii injectaţi, înlăcrimaţi, limba proiectată în afară, salivaţie abundentă. Poate apărea o ulceraţie a frenulului lingual, ca rezultat al compresiunii limbii de dinţii incisivi în timpul acceselor de tuse. Poziţia corpului în accese este de ortopnee, copilul solicită sprijinul celor din jur. Accesele pot fi declanşate în mod neaşteptat de excitaţii laringiene, traheobronşice, presiuni pe baza limbii, precum şi de alţi factori (enervare, emoţii, excitaţii auditive, asistare la un acces de tuse al altui pacient etc.).

Numărul acceselor de tuse în 24 de ore este variabil – 10-15 în formele uşoare, 15-30 şi mai mult în formele severe. Repetarea acceselor asigură copilului un facies tumefiat, cianotic, adesea cu hemoragii conjunctivale şi palpebrale. Pot fi: epistaxis, hemoragii cutanate.

Între accese în formele medii şi uşoare, starea generală a copilului e satisfăcătoare, temperatura corpului – normală. În formele severe, bolnavul arată extenuat, iritabil, cu tegumentele palide, cianoză circumorală, faciesul tumefiat. Se înregistrează tahicardie, hipertensiune arterială, somnul dereglat, iar temperatura corpului este normală. La examenul fizic al aparatului respirator se constată raluri umede.

Radiologic apare o imagine caracteristică exprimată printr-un proces infiltrativ de aspect triunghiular, începând de la hil, cu iradiere în jos spre unghiul cardiofrenic (triunghiul Gotche).

În hemoleucogramă: leucocitoză, uneori chiar $20 \cdot 10^9$-$50 \cdot 10^9$ de leucocite/mm^3, limfocitoză (60-80%), VSH cu valori normale sau chiar reduse. Adesea leucograma poate fi normală.

În perioada de retrocedare şi de convalescenţă (săptămâni, luni), accesele de tuse se răresc şi sunt mai puţin intense. Vomitările pot încă persista ca un fenomen obişnuit, ca reflex condiţionat (la emoţii). Paroxisme recurente pot apărea în următoarele luni, cu ocazia unor infecţii respiratorii banale.

Afectarea altor organe şi sindroamele de bază în tusea convulsivă.

Cel mai frecvent în tusea convulsivă sunt afectate organele respiratorii, iar unul din sindroamele ce indică severitatea bolii este apneea (stop respirator). La rândul său, apneea poate fi: **spasmodică** (20-30 sec. – 1 min.), care apare în timpul accesului de tuse cu spasm glotic, cianoză, uneori convulsii, sau **sincopală, paralitică,** care apare în intervale de accese. Copilul devine flasc, hipoton cu tegumentele iniţial palide, apoi cianotice şi stop respirator cu păstrarea funcţiei cordului. Durata acestui acces poate fi de 1-2 min.

Se menţionează următoarele afecţiuni ale organelor respiratorii:

– **„Pulmon pertussis"**– reprezintă modificări ce se observă numai radiologic – pulmon emfizematos, desen hilar îmbogăţit, proces infiltrativ cu aspect triunghiular descris mai sus. Auscultativ, respiraţia este normală sau aspră, raluri nu se constată. Aceste modificări pot fi în orice formă clinică a bolii, apar în perioada de prodrom şi se pot menţine îndelungat (în decursul multor săptămâni).

– **Bronşita** caractrizată prin intoxicaţie generală moderată, temperatura corpului normală, insuficienţă respiratorie absentă, în pulmoni pot fi auscultate raluri umede şi uscate. Tabloul radiologic este de „pulmon pertussis". Bronşita apare în prima – a 2-a săptămână a perioadei spasmodice şi dispare în momentul vindecării.

– **Pneumoniile,** de regulă, apar prin suprainfecţii cu diverse bacterii şi viruşi şi posedă tablou clinic şi radiologic obişnuit.

– **Atelectaziile** apar în legătură cu obstruarea cu mucus consistent (vâscos) a unei bronhiole, iar tabloul clinic depinde de suprafaţa atelectaziei; în cazurile masive apare insuficienţă respiratorie manifestă.

– **Dereglările** cardiovasculare se manifestă prin paliditatea tegumentelor, edem facial, hemoragii în scleră şi conjunctivă, epistaxis etc. Poate fi tahicardie, presiune arterială crescută.

– **Afecţiuni ale SNC** – **encefalopatia** apare la copii mici (sub 1 an) în formele severe ale bolii, precedate de apnee frecventă sau în suprainfecţii respiratorii şi patologii perinatale ale SNC.

– **Sindromul diareic** – apare la copiii primului an de viaţă şi se explică prin acţiunea toxinei *B. pertussis* asupra motilităţii intestinale, prin activarea florei condiţionat patogene şi prin apariţia dismicrobismului intestinal.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

a) forma tipică;

b) forma atipică:

- frustă;
- asimptomatică;
- abortivă.

II. Conform severităţii bolii:

a) uşoară; b) medie; c) severă.

III. Conform evoluţiei:

1) ciclică, fără complicaţii;

2) cu complicaţii.

Indicii de severitate:

- gradul insuficienţei respiratorii;
- prezenţa apneei;
- frecvenţa şi caracterul acceselor de tuse;
- durata accesului de tuse;
- starea generală a copilului între accese;
- prezenţa complicaţiilor (specifice şi nespecifice);
- modificările leucogramei;
- prezenţa sindromului hemoragic etc.

Forma uşoară a bolii se caracterizează prin frecvenţa acceselor de tuse până la 10 ori în 24 de ore, starea generală între accese satisfăcătoare. Rareori poate fi observată cianoza circumorală. Apare edem palpebral. Analiza generală a sângelui deseori nu prezintă modificări. Durata perioadei spasmodice este de 4-5 săptămâni.

În forma medie, accesele de tuse se repetă de 10-30 ori; mai frecvent, mai îndelungat. Starea generală a pacientului se agravează. Perioada catarală este mai scurtă (6-9 zile), iar cea spasmodică durează 5 săptămâni şi mai mult, insuficienţa respiratorie se păstrează şi în afara acceselor de tuse. Faciesul, pleoapele sunt edemaţiate, poate fi prezent sindromul hemoragic. Ţesutul pulmonar este emfizematos, auscultativ – raluri uscate şi umede. În hemoleucograma: leucocitoză, limfocitoză şi VSH scăzută.

În forma severă, frecvenţa acceselor de tuse poate fi de 25-30 şi mai multe ori în 24 de ore, durata accesului – îndelungată, persistă voma atât la sfârşitul accesului de tuse, cât şi între accese.

Adesea au loc paroxisme, insuficienţa respiratorie este manifestă, cu cianoză periorbitală (acrocianoză), paliditatea tegumentelor. Se observă evident tumefacţia faciesului, pleoapelor, este caracteristic sindromul hemoragic: hemoragii în scleră, conjunctive, epistaxis, hemoragii cutanate. Starea generală a pacientului între accese suferă mult. Frecvent se atestă modificări cardiovasculare, ale sistemului nervos central etc.

Tusea convulsivă la sugari

De regulă, evoluează în forme severe şi medii (80% din cazuri). Perioada de incubaţie este redusă (3-5 zile), cea catarală – la fel (2-6 zile). Spre deosebire de copiii mari, la sugari perioada catarală se caracterizează prin febră, rinită. În perioada convulsivă, accesul de tuse poate fi fără reprize, cu durata de 2-3 min. şi cu apnee, cianoză totală, mioclonie a musculaturii mimice sau chiar cu convulsii clonice, tonice generalizate, dar conştiinţa clară. Alteori, accesul se manifestă prin strănuturi paroxistice, accese de cianoză şi asfixie, apnee. Mai frecvent apar voma, edemul faciesului, sindromul hemoragic, complicaţii bacteriene, inclusiv pneumonii, suprainfecţii virale. Letalitatea este majoră (1% şi mai mult).

Tusea convulsivă la copii vaccinaţi

Se întâlneşte rar. De regulă, evoluează atipic, frust sau asimptomatic, perioada convulsivă lipseşte. La aceşti copii are loc o tuse uşoară, uscată, însă durabilă (5-7 săptămâni). Complicaţii nu apar. Leucograma nu prezintă modificări.

Tusea convulsivă la adulţi

Se înregistrează în 10-12% din cazuri, mai ales la persoanele care îngrijesc de bolnavi cu tuse convulsivă (părinţi, asistente medicale, dădace), la vârsta de 20-30 de ani. Boala evoluează tipic, însă în majoritatea cazurilor prevalează formele uşoare, rareori medii. Perioada catarală e prelungită. În perioada convulsivă, aura e manifestă, în 2/3 din cazuri accesele de tuse sunt cu reprize, iar în 1/2 din cazuri – cu vome. Perioada convulsivă durează 7-10 zile – până două luni. Complicaţii nu apar.

COMPLICAŢII. În tusea convulsivă pot fi complicaţii specifice, determinate de agentul cauzal, şi nespecifice – prin suprainfecţii virale şi bacteriene.

Complicaţii specifice:

- encefalită pertussis;
- pneumonie cu B. pertussis;
- emfizem pulmonar;
- encefalopatie cu tulburări de conştiinţă, convulsii, paralizii de nervi cranieni etc.;
- emfizem mediastinal şi subcutan;
- atelectazie pulmonară;
- hemoragii nazale, cutanate, pe mucoase, sclere, retină, cerebrale etc.;
- ulceraţie a frenulului lingual;
- prolaps rectal;
- hernie ombilicală etc.

Complicaţii nespecifice:

- pneumonie;
- pleurezie;
- empiem pulmonar;
- mediastinită;
- pericardită;
- otite etc.

Sechele:
- bronşiectazii;
- bronşite şi pneumonii cronice;
- emfizem pulmonar;
- defecte pshihice, deficienţă mintală, sindrom epileptiform, ticuri, dereglări de vorbire etc.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul pozitiv este uşor în formele tipice în perioada convulsivă. În perioada catarală se iau în considerare caracterul uşor spastic, nocturn şi rebel la tratament al tusei, starea generală bună, datele epidemiologice, leucograma (leucocitoză cu limfocitoză) VSH normală, modificările radiologice pulmonare caracteristice.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR.

1. Izolarea B. pertussis se obţine din secreţiile nazofaringiene în perioada catarală în 90%, în a 3-a şi a 4-a săptămână maximum în 20-30% din cazuri.
2. AIE – determinarea anticorpilor IgA, IgM, IgG, primii doi susţinând diagnosticul. După vaccinare apar anticorpi IgG şi IgM, dar nu şi IgA. Depistarea în AIE a anticorpilor IgA este indicatorul unei infecţii recente.
3. Tehnica imunofluorescentă a exsudatului faringian cu depistarea anticorpilor fluorescenţi – diagnostic prezumtiv-rapid.
4. Reacţii serologice (RHAI şi reacţia de fixare a complementului), rezultatele pozitive fiind tardive (în a 3-a săptămână a bolii). Titrul de diagnostic este de 1:80. Creşterea în dinamică a titrului anticorpilor faţă de diverşi antigeni ai microbului şi/sau faţă de toxina microbului confirmă diagnosticul.
5. Hemoleucograma: leucocitoză marcată cu limfocitoză (20-60%).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. În perioada catarală se face diferenţierea cu gripa, rujeola, adenoviroza, bronşita, laringotraheita stenozantă, pneumonia; în perioada convulsivă – cu corpul străin intralaringian şi intrabronşic, mucoviscidoza, astmul bronşic cu parapertussis, formaţiuni mediastinale compresive (tumori, timomegalie, tuberculoză ganglionară) etc.

Tusea convulsivă cu *B. parapertussis* CIM-10:A.37.1

Incidenţa este de 1-5%. Tabloul clinic este asemănător cu pertussis, boala evoluează atipic uşor, dar nu sunt excluse şi formele severe (20% din cazuri). Diagnosticul poate fi stabilit numai prin examenul de laborator.

TRATAMENT. Cazurile uşoare şi medii se tratează la domiciliu, în condiţii de izolare. Copiii cu forme severe, complicate, din familii numeroase şi social vulnerable (până la 1-2 ani), precum şi cei din colectivităţi închise, copiii mici (1-2 ani) se tratează în staţionar.

Tratamentul etiologic. Antibioterapia este eficientă numai în perioada catarală şi în primele zile ale perioadei convulsive. Se recomandă următoarele antibiotice: ampicilina, macrolidele, claritromicina, azitromicina, cefalosporinele de generaţia II şi III, în doze conform vârstei. Cura de tratament durează 7-10 zile. În perioada convulsivă, antibioticele nu sunt indicate.

Tratamentul patogenic. Pentru obţinerea efectului neurovegetativ, bronholitic şi reducerea hiperexcitabilităţii centrelor nervoase, se recomandă sedative

(diazepam, fenobarbital etc.) care se pot asocia cu antihistaminice. Aceste medicaţii sunt contraindicate în formele asfixice, în apnee. În aceste cazuri, hipoxemia se corectează prin: oxigenoterapie, respiraţie mecanică, drenaj postural, aspiraţia secreţiilor din căile respiratorii. În formele severe se indică corticosteroizi (hydrocortison 5-7 mg/kg corp/24 de ore sau prednisolon, 1-3 mg/kg corp/24 de ore), 4-5 zile. Frecvent se aplică preparate care lichefiază sputa şi ameliorează respiraţia, spasmolitice (eufilină etc.), precum şi vitamine (A,C,K).

În tratamentul tusei convulsive o atenţie deosebită se acordă regimului alimentar şi de îngrijire a bolnavilor. Pacienţilor le este indicat cât mai mult timp să se afle în aer răcoros, reducând la minimum toate manipulaţiile şi acţiunile care îi excită. Alimentaţia trebuie să fie bogată în calorii şi vitamine şi repartizată în mai multe prize cu porţiuni mici.

PROGNOSTIC. Prognosticul este rezervat la copii în vârstă de până la 1-2 ani. Cazuri letale se înregistrează la copiii primului an de viaţă (1% şi mai mult). În unele cazuri se înregistrează sechele impotrante. La copiii mari prognosticul este favorabil.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică (vaccinarea) se efectuează din 1959 cu trivaccinul DTP. Primovaccinarea constă în administiarea a 3 doze de vaccin a câte 0,5 ml fiecare la intervale de 60 de zile, începând cu vârsta de două luni. Revaccinarea se efectuează după 18 luni de la primovaccinare, administrând o doză de 0,5 ml vaccin DTP.

Bolnavii se izolează pentru 25-30 de zile (în condiţii de antibioterapie pe 10-14 zile) de la debutul bolii. Pentru copiii în vârstă de până la 7 ani, care au contactat cu bolnavii de tuse convulsivă şi nu au suportat boala, se instalează carantină pe un termen de 14 zile din momentul ultimului contact. În focare de tuse convulsivă se iau măsuri antiepidemice generale.

MENINGITE BACTERIENE ACUTE (MBA) (CIM: G00.0-00.9)

Meningita bacteriană este o inflamaţie acută a meningelui, produsă de bacterii, manifestată clinic prin sindrom algic şi contractură musculară, iar biologic – prin modificarea citochimică a lichidului cefalorahidian.

Meningitele acute sunt o urgenţă medicală care impune un maxim efort pentru diagnosticul precoce şi tratament. În pofida dezvoltării continue a arsenalului terapeutic, MBA rămâne o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume, prezentând o morbiditate şi o mortalitate crescută. Anual sunt diagnosticate circa 1,2 milioane de cazuri de meningită bacteriană, soldate cu 135 000 de decese, astfel ocupând locul zece în mortalitatea prin boli infecţioase.

ETIOLOGIE. MBA poate fi provocată de următoarele grupe de bacterii şi bacili:

- Coci gram-pozitivi: Str. pneumoniae, Staf. aureus şi epidermidis, Streptococi beta-hemolitici grup B,C,D,F, streptococi alfa-hemolitici;
- Bacili gram-pozitivi: Listeria monocitogenes, Bacillus anthracis;
- Coci gram-negativi: Neisseria meningitidis, N.flava, N. catarrhalis;
- Bacili gram-negativi: Haemofilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Salmonella, Proteus ş.a.;
- Spirochete;
- Anaerobi;
- Mycobacterii;
- Neconfirmate etiologic – 10-25%.

Etiologia MBA variază în funcţie de vârstă, zona geografică şi variaţiile epidemice multianuale.

Incidenţa maximă a MBA constituie la copiii de 0-5 ani 70-80% din cazurile de boală. La nou-născuţi şi sugari până la două luni MBA sunt cauzate de Str.pneumoniae (pneumococ), stafilococi şi bacili gram-negativi (Esch.coli, Klebsiella, Salmonella), Listeria monocitogenes.

La copii de două luni – 6 ani, etiologia MBA este dominată de: meningococ, pneumococ, Haemophilus influenzae; la adult pe primul loc este pneumococul, urmat de meningococ şi stafilococ. În ţara noastră şi în alte ţări europene, etiologia MBA este dominată de meningococ, pneumococ şi H.influenzae.

În SUA, MBA cel mai frecvent este produsă de H.influenzae, în Africa predomină meningococul („centura meningococică").

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie sunt persoanele bolnave şi purtătorii de bacterii. **Modul de transmitere** este direct – prin picături (calea aeriană) şi indirect – prin obiecte recent contaminate (mult mai rar). Incidenţa este influenţată de numeroşi factori: aglomeraţii umane, receptivitate, anotimp şi altele.

Receptivitate. Copiii până la 5 ani fac MBA mai frecvent decât adulţii. În primul an de viaţă, indexul de receptivitate este de 40-50%.

Caracterul sezonier de iarnă-primăvară are MBA provocată de meningococ, care realizează izbucniri epidemice sau cazuri sporadice. Infecţia cu pneumococ şi H.influenzae, de regulă, realizează cazuri sporadice de boală.

CLASIFICAREA MENINGITELOR BACTERIENE ACUTE. După modul de apariţie, meningitele pot fi: **primare**, apărute ca singura manifestare clinică (de exemplu: meningita meningococică, meningita pneumococică, meningita cu H.influenzae), sau **secundare** (apărute în evoluţia multor focare primare, a sepsisului).

După aspectul LCR:

- meningite purulente sau cu lichid tulbure;
- meningite cu lichid clar, ce pot apărea în mai multe circumstanţe etiologice: virală, forme fulminante de meningite bacteriene sau cele decapitate de antibiotice (tratate anterior), TBC, în infecţii virale;
- meningite cu lichid hemoragic: în antrax, în infecţia cu listeria sau cea bacilară.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. În majoritatea meningitelor bacteriene acute, procesul infecţios se declanşează în următoarele etape:

1. Ataşarea şi multiplicarea agentului cauzal la poarta de intrare, cele mai frecvente fiind celulele mucoasei nazo- şi orofaringiene.
2. Traversarea barierei mucoasei orofaringiene – bacteriemia.
3. Supravieţuirea în sânge la acţiunea bacteriolitică şi fagocitară.
4. Traversarea barierei hematoencefalice.
5. Supravieţuirea în LCR.
6. Determinarea leziunilor în meninge şi creier.

Pe lângă poarta de intrare rinofaringiană, bacteriile pot pătrunde şi pe alte căi: transplacentară, digestivă, pulmonară, urinară etc. De la poarta de intrare, bacteriile migrează pe cale hematogenă (bacteriemie), limfatică (diseminare prin vasele limfatice) şi/sau a tecilor neuronale ale nervilor olfactivi ce străbat lama ciuruită a etmoidului prin contiguitate de la un focar supurativ parameningeal (otită, sinuzită, abces cerebral) sau direct, accidental (traumatism craniocerebral) sau iatrogen (intervenţii neurochirurgicale, explorări).

Pătrunderea şi multiplicarea germenilor în LCR duc la apariţia inflamaţiei acute (congestie, edem, exsudat). Hiperproducerea LCR şi consistenţa lui este variabilă (cu agentul etiologic), conducând uneori la obstrucţii în circulaţia LCR (hidrocefalie, piocefalie). Procesul inflamator purulent poate afecta şi substanţa cerebrală (meningoencefalită) cu risc major de apariţie a abceselor cerebrale, empiemelor subdurale. Presiunea endocraniană crescută în MBA ţine de 3 factori: edem cerebral, volumul LCR şi volumul de sânge circulant în cutia craniană.

Orice bacterie poate provoca edem cerebral prin 3 mecanisme: vasogenic, citotoxic şi interstiţial, care poate fi extracelular sau/şi intracelular. Edemul cerebral favorizează infarctizarea şi hernierea cerebrală letală.

PARTICULARITĂŢI CLINICE ALE MBA DE DIVERSE ETIOLOGII

MBA cu H. influenzae tip b (Hib). Debutul este acut, deseori treptat, cu catar respirator manifestat prin rinofaringită, laringită, pneumonie, otită, epiglotită. Semne generale de intoxicaţie cu febră 39-40°C, vome repetate, regurgitaţii, convulsii. Semnele meningiene la copii mici în 70% din cazuri lipsesc sau/se instalează mai târziu – în a 2-a – a 3-a zi de boală. La sugari se menţionează bombarea fontanelei anterioare, redoarea cefei, semnul Lesage pozitiv. Se pot depista focare primare de infecţie, care necesită tratament concomitent.

Evoluţia bolii este severă, trenantă, greu curabilă, cu complicaţii şi sechele frecvente, letalitate până la 30% din cazuri. Poate evolua în perioada de stare similară meningitei meningococice ca o formă acută sau fulminantă cu erupţii pe tegumente (SCID).

Sunt afectaţi mai frecvent copii până la 2 ani.

MBA cu pneumococ. Pneumococul ocupă primul loc în etiologia MBA la adulţi şi locul trei la nou-născuţi şi copii sub 6 luni. Apariţia MBA cu pneumococ este cauzată de 3 factori de risc:

1) existenţa de focare primare (otite, sinuzite, mastoidite, pulmonare);

2) existenţa de breşe (anomalii de dezvoltare) în cutia craniană sau medulară prin care meningele moi comunică cu mediul extern (spina bifida, sinus pilonidal, fracturi, fistule ale sinusului dural);

3) imunosupresia, în special prin talasemie, anemii, splenectomie, boli oncologice, boli cronice hepatice sau renale etc.

În 50% din cazuri MBA cu pneumococ este primară. Debutul este acut, uneori brutal, mai rar treptat, cu febră 39-40°C (la cei imunodeprimaţi t° este normală sau subfebrilă).

Copilul este neliniştit, are regurgitaţii, mai rar – vomă, semnele meningiene sunt slab pronunţate, deseori absente, bombarea fontanelei anterioare este prezentă, suturile craniene se desfac, cresc dimensiunile craniului. Boala evoluează frecvent cu meningoencefalită (dereglări de conştiinţă, convulsii, agitaţie psihomotorie, semne de focar cerebral, comă).

În caz de meningită pneumococică secundară (în sepsisul pneumococic), pe tegumente pot fi elemente peteşiale asemănătoare cu meningococemia, se declanşează SCID şi tulburări poliorganice. LCR este tulbure, purulent cu pleiocitoză importantă, albuminorahie semnificativă şi glicorahie scăzută.

Evoluţia bolii variază de la forme fulminante cu letalitate în primele 24 de ore de la debut, la forme subacute cu evoluţie ondulantă, cu febră intermitentă, cu perioade de ameliorare şi agravare a stării generale. Pot fi acutizări şi recidive. Frecvent se dezvoltă complicaţii şi sechele importante (ependimatită, abcese cerebrale, hidrocefalie, surditate, pareze, paralizii, retard psihic, sindrom epileptic, decorticaţie) şi letalitate în 15–25% din cazuri. În formele recidivante, mortalitatea atinge 20-30%.

MBA cu meningococ (vezi „Infecţia meningococică").

MBA cu stafilococ mai frecvent se întâlneşte la copii în primele luni de viaţă. Sunt afectaţi în special prematurii. Copiii cu un fond premorbid nefavorabil (traume la naştere, infecţie la mamă, intervenţii chirurgicale şi altele). Este o meningită secundară mai frecvent în cadrul unei septicemii stafilococice, excepţional poate fi primară. Debutul bolii este acut, cu febră şi cu prezenţa sindromului encefalitic (agitaţie psihomotorie, somnolenţă, hiperstezie cutanată, tresăriri, tremor al mâinilor şi bărbiei, convulsii tonico-clonice generalizate). Evoluţia este trenantă, ondulantă, deseori complicată cu abcese cerebrale, ependimatită. Febra durează până la 2-3 săptămâni. La copiii mai mari este mai frecventă meningita primară cu tablou clinic caracteristic şi evoluţie gravă, trenantă. Letalitatea ajunge până la 25-30% în MBA stafilococică primară şi până la 70% în septicemia stafilococică.

COMPLICAŢII: abcese cerebrale, surditate sau cecitate sechelară, nevrite periferice, nevrite craniene. Cloazonările în spaţiul subarahnoidian pot provoca: hidrocefalie, piocefalie, ependimatită ventriculară, colecţii subdurale (mai ales la sugari). Tromboflebite endocraniene, endocardite, artrite. Complicaţii toxice: miocardită, hepatită, nefrită, edem cerebral acut, şoc toxiinfecţios ş.a.).

Sechele: în meningita pneumococică la 15-25% din pacienţi apare pareză facială, pareze de oculomotor, hidrocefalie, surditate, convulsii.

În meningita cu H. influenzae, până la 20-30% din copii realizează retard psihomotor.

DIAGNOSTICUL MBA se bazează pe: date epidemiologice, date clinice şi anamnestice (în special antecedente de traumatism cranian, intervenţii neurochirurgicale, meningite recidivante, manifestări de tip infecţii respiratorii care preced afectarea meningiană (otite, sinuzite, pneumopatii) şi altele.

Suspectarea unei meningite necesită efectuarea obligatorie a puncţiei lombare.

Modificările LCR: LCR se elimină sub presiune, frecvent tulbure (ca apa de orez sau lapte diluat), purulent (în formele supraacute aspect clar), cu un număr de celule de ordinul miilor sau zecilor de mii/mm^3, majoritatea polimorfonucleare, cu prezenţa germenilor în „cultură pură".

Modificările biochimice: proteinorahie crescută, glucorahie scăzută, creşterea acidului lactic, clorurorahie de asemenea redusă.

Diagnosticul etiologic se bazează pe bacterioscopia directă, metoda bacteriologică prin însămânţarea LCR pe medii de cultură cu testarea susceptibilităţii la antibiotice a germenului.

Alte examinări bacteriologice: hemoculturi, exsudate nazofaringiene, culturi din spută, prelevate din alte focare secundare, coproculturi, urinoculturi.

Recoltarea prelevatelor pentru examenul bacteriologic se face anterior antibioterapiei.

Investigaţii imunologice din LCR: latex-aglutinare (determinarea prezenţei antigenilor meningococici, pneumococici sau H. influenzae), coaglutinarea, imunofluorescenţa sau testele imunoenzimatice, tehnica de amplificare genică prin PCR.

Investigaţii nespecifice: analiza generală a sângelui (leucocitoză cu neutrofilie, VSH accelerată), analiza generală a urinei.

În forme severe, care evoluează cu edem cerebral acut şi/sau şoc toxiinfecţios, insuficienţă poliorganică, SCID, se determină trombocitele, indexul protrombinic, fibrinogenul, timpul şi durata coagulării sângelui, echilibrul acido-bazic, ureea, creatinina, glucoza, ionograma, grupa de sânge şi Rh-factor.

Examinări imagistice (tomografia computerizată, rezonanţa magnetică nucleară, ecografia craniană) se fac la necesitate. Este necesară consultaţia neurologului, neurochirurgului, oftalmologului şi otorinolaringologului.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. MBA trebuie diferenţiată de:

- meningite bacteriene de alte etiologii: bacteriene, virale, fungice;
- meningism;
- reacţia meningiană;
- neurotoxicoza în gripă, IRVA şi altele;
- toxiinfecţii alimentare;
- traumatisme craniocerebrale;
- tumori cerebrale;
- migrenă;
- afecţiunile coloanei vertebrale.

PRINCIPII DE TRATAMENT

Meningita acută este o urgenţă medicală majoră, care necesită spitalizare obligatorie, un diagnostic precoce şi iniţierea tratamentului etiologic cel mai probabil.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC în MBA este unul probabilistic, conform ghidurilor internaţionale, raportat la susceptibilitatea cunoscută, teritorială a agenţilor patogeni, în special a pneumococului. La copii, terapia recomandată este asocierea ampicilinei sau a uneia din cefalosporinele de generaţia a 3-a cu vancomicină până la excluderea etiologiei pneumococice cu tulpină rezistentă la penicilină, intermediar sensibilă la cefalosporine de generaţia a 3-a. Durata tratamentului cu antibiotice în meningita bacteriană cu pneumococ, H. influenzae se face până la asanarea completă a LCR (14-21de zile).

TRATAMENTUL PATOGENIC ŞI SIMPTOMATIC, SUPRAVEGHEREA POSTEXTERNARE (vezi infecţia meningococică).

PROFILAXIE. În prezent, profilaxia specifică a meningitelor bacteriene se realizează prin vaccinarea antiHib, precum şi antipneumococică.

INFECŢIA MENINGOCOCICĂ (A39.0-A39.9)

Infecţia meningococică (IM) (A39.0-A39.9) este o boală infecţioasă acută provocată de meningococ, care se transmite pe cale aeriană prin picături şi este caracterizată prin variate forme clinice de la rinofaringită până la forme generalizate – meningită purulentă, meningoencefalită şi meningococemie, fiind afectate şi alte organe.

Meningita meningococică iniţial se numea meningită cerebrospinală epidemică. Primele descrieri ale infecţiei meningococice aparţin lui Viesseu (1805, epidemia din Jeneva). Dar numai în 1887 a fost descoperit meningococul. Veichselbaum a depistat în lichidul cefalorahidian un diplococ gram-negativ, denumindu-l *Diplococcus intracellularis meningitidis.*

Infecţia meningococică se clasează pe locul I în grupul de infecţii cu afectarea sistemului nervos (neuroinfecţii). Ea este caracterizată prin periodicitatea izbucnirilor epidemice.

ETIOLOGIE. Agentul cauzal *Neisseria meningitidis* este un diplococ gram-negativ, dispus în „boabe de cafea" cu localizare extracelulară, dar şi intracelulară. Nu are capsulă, este neflagelat şi nu formează spori. Este aerob. Meningococul se dezvoltă numai pe medii cu sânge (agar-ciocolată, agar-ser). Este foarte sensibil (în afara organismului degradează în 30 de minute) la mediul extern şi nu suportă frig, caldură, uscăciune, raze ultraviolete. Temperatura optimă de supravieţuire a meningococului este de 36-37°C. Lichidul cefalorahidian este necesar să fie transportat rapid într-un spaţiu cald (în apă caldă sau la temperatura corpului) sau să fie însămânţat la patul bolnavului.

Meningococul este sensibil la penicilină, cloramfenicol, ampicilină, cefalosporine gen. III şi rezistent la ristomicină, lincomicină. Penicilina posedă acţiune bactericidă asupra meningococului, iar cloramfenicolul – acţiune bacteriostatică. În ultima vreme au apărut tulpini de meningococ cu sensibilitate redusă la penicilină la bolnavi cu forme prelungite.

În funcţie de structura antigenică, au fost identificate 13 serogrupe A, B, C, D, E, X, Y, Z, 135 W etc. Cel mai frecvent boala este determinată de serogrupele A şi B. Tipul epidemic este reprezentat de meningococul A, în timp ce tipurile B şi C produc cazuri sporadice.

Factorul principal de patogenitate a meningococului este prezentat de endotoxină (lipopolizaharidă), care este de 5-10 ori mai puternică comparativ cu endotoxina enterobacteriilor.

Privnow şi al. (1973) au relevat prezenţa în meningococ a unei substanţe alergizante, care sensibilizează organismul copilului bolnav, şi a hialuronidazei, care contribuie la diseminarea meningococilor (T.Mironova, 1975).

EPIDEMIOLOGIE. Infecţia meningococică este răspândită pe întreg globul pământesc. Fste o boală umană. Apare sporadic anual, cu o incidenţă mai mare iarna şi primăvara.

INFECȚIA MENINGOCOCICĂ (A39.0-A39.9)

Infecția meningococică (IM) (A39.0-A39.9) este o boală infecțioasă acută provocată de meningococ, care se transmite pe cale aeriană prin picături și este caracterizată prin variate forme clinice de la rinofaringită până la forme generalizate – meningită purulentă, meningoencefalită și meningococemie, fiind afectate și alte organe.

Meningita meningococică inițial se numea meningită cerebrospinală epidemică. Primele descrieri ale infecției meningococice aparțin lui Viesseu (1805, epidemia din Jeneva). Dar numai în 1887 a fost descoperit meningococul. Veichselbaum a depistat în lichidul cefalorahidian un diplococ gram-negativ, denumindu-l *Diplococcus intracellularis meningitidis.*

Infecția meningococică se clasează pe locul I în grupul de infecții cu afectarea sistemului nervos (neuroinfecții). Ea este caracterizată prin periodicitatea izbucnirilor epidemice.

ETIOLOGIE. Agentul cauzal *Neisseria meningitidis* este un diplococ gram-negativ, dispus în „boabe de cafea" cu localizare extracelulară, dar și intracelulară. Nu are capsulă, este neflagelat și nu formează spori. Este aerob. Meningococul se dezvoltă numai pe medii cu sânge (agar-ciocolată, agar-ser). Este foarte sensibil (în afara organismului degradează în 30 de minute) la mediul extern și nu suportă frig, caldură, uscăciune, raze ultraviolete. Temperatura optimă de supraviețuire a meningococului este de 36-37°C. Lichidul cefalorahidian este necesar să fie transportat rapid într-un spațiu cald (în apă caldă sau la temperatura corpului) sau să fie însămânțat la patul bolnavului.

Meningococul este sensibil la penicilină, cloramfenicol, ampicilină, cefalosporine gen. III și rezistent la ristomicină, lincomicină. Penicilina posedă acțiune bactericidă asupra meningococului, iar cloramfenicolul – acțiune bacteriostatică. În ultima vreme au apărut tulpini de meningococ cu sensibilitate redusă la penicilină la bolnavi cu forme prelungite.

În funcție de structura antigenică, au fost identificate 13 serogrupe A, B, C, D, E, X, Y, Z, 135 W etc. Cel mai frecvent boala este determinată de serogrupele A și B. Tipul epidemic este reprezentat de meningococul A, în timp ce tipurile B și C produc cazuri sporadice.

Factorul principal de patogenitate a meningococului este prezentat de endotoxină (lipopolizaharidă), care este de 5-10 ori mai puternică comparativ cu endotoxina enterobacteriilor.

Privnow și al. (1973) au relevat prezența în meningococ a unei substanțe alergizante, care sensibilizează organismul copilului bolnav, și a hialuronidazei, care contribuie la diseminarea meningococilor (T.Mironova, 1975).

EPIDEMIOLOGIE. Infecția meningococică este răspândită pe întreg globul pământesc. Fste o boală umană. Apare sporadic anual, cu o incidență mai mare iarna și primăvara.

Epidemii mari izbucnesc la intervale de 8-30 de ani, afectând mai ales colectivităţile de copii. Morbiditatea prin infecţie meningococică între anii 1945-1969 în Moldova a constituit în medie 0,98 la 100 000 de locuitori. În anul 1970 această cifră a crescut, comparativ cu anul 1968, de 220-230 de ori (E.N. Sleahov, 1973), menţinându-şi nivelul până în 1989. În continuare s-a instalat perioada interepidemică, morbiditatea în ultimii ani constituind 0,9-1,0 la 100 000 de locuitori. Letalitatea de 30-70% (până la tratamentul cu penicilină) a scăzut considerabil până la 4-6%, iar în ultimii ani nu depăşeşte 0,8-1%.

Infecţiile nosocomiale cu meningococ sunt posibile.

Sursele de infecţie:

1) bolnavii cu rinofaringită meningococică;
2) bolnavii cu forme generalizate ale infecţiei meningococice;
3) purtătorii nazofaringieni sănătoşi de meningococi.

Bolnavii elimină meningococul prin secreţiile rinofaringiene începând cu ultimele 1-2 zile ale perioadei de incubaţie, continuând în perioada de stare şi în convalescenţă (mai puţin în cazul tratamentului cu antibiotice).

Modul de transmitere. Cea mai frecventă este calea aeriană prin picături. Calea indirectă prin obiecte recent contaminate este posibilă, dar excepţională. Transmiterea este favorizată de condiţiile de aglomerare sau de contactul îndelungat. Calea transplacentară (intrauterină) a fost descrisă de unii autori. Contagiozitatea bolnavilor este destul de mare, însă virulenţa neînsemnată a meningococului explică numărul redus al îmbolnăvirilor.

Receptivitatea la infecţie este redusă pentru meningită şi meningococemie; majoritatea celor infectaţi fac rinofaringite sau rămân purtători de menigococ sănătoşi. Este maximă la copii până la 14 ani (70-80%), dintre care 50% sunt cei în vârstă de până la 5 ani. Sugarii se îmbolnăvesc în 20-40% din cazuri, iar nounăscuţii – foarte rar. La naştere circa 50% din nou-născuţi sunt imuni la infecţia meningococică, iar după 6 luni apare o receptivitate maximă. Rezistenţa copiilor la infecţia meningococică scade la bolnavii cu viroze respiratorii şi alte maladii. Indexul contagiozităţii constituie 10-15%.

Imunitatea. Se produce o imunitate antimeningococică de grup (hemaglutinine, aglutinine etc.). Această imunitate survine şi după infecţii subclinice, inaparente.

PATOGENIE. Poarta de intrare a meningococilor o constituie mucoasa rinofaringiană. În majoritatea cazurilor, aici nu se produce inflamaţie, copilul devenind purtător asimptomatic de meningococi. La 10-30% din copii în poarta de intrare meningococul produce inflamaţia mucoaselor, declanşându-se rinofaringita meningococică. În celelalte cazuri (1din 2000 de copii contaminaţi cu bolnavul de infecţie meningococică), meningococii pătrund în sânge prin depăşirea barierelor organismului şi astfel rezultă bacteriemia, meningococemia. Infecţia meningococică se realizează prin acţiunea meningococilor, endotoxinei lor şi a substanţei alergizante. Generalizarea infecţiei este favorizată de deficitul de IgM, infecţiile asociate (cu virusul gripei, al Herpesului simplex, cu stafilococi etc.).

V.I.Pokrovski explică mecanismul infecţiei meningococice generalizate şi al diversităţii formelor clinice ale acestei infecţii prin predispoziţia genetică a orga-

nismului copilului. Persoanele cu diferite fenotipuri conform He-LA prezintă o sensibilitate la infecţia meningococică diferită. E.G.Saharova a demonstrat că persoanele cu grupa sângelui B(III) fac forme grave de infecţie meningococă, cu grupa A(II) – forme medii şi grave, iar cele cu grupa sângelui 0(1) – forme uşoare.

În procesul de generalizare a infecţiei meningococice au importanţă înşişi meningococii, virulenţa şi invazivitatea lor. În circulaţie, o parte din meningococi, sub acţiunea factorilor umorali de rezistentă, se distrug, eliberând endotoxină. Ceilalţi meningococi diseminează în diferite organe şi ţesuturi (piele, meninge, pulmoni, suprarenale, articulaţii etc.), producând focare metastazice.

Endotoxina meningococică lezează endoteliul vascular, sporind producerea de catecolamine, care realizează spasmul vascular, fapt ce cauzează anoxia organelor şi ţesuturilor şi acidoza metabolică. În continuare endotoxina stimulează sinteza histaminelor (histamina, serotonina) care produc pareza vaselor, încetinind circulaţia în capilare. Ca rezultat creşte permeabilitatea vaselor, apare plasmoragia, edemul ţesuturilor, creşte viscozitatea sângelui, se formează microtrombusuri. Sângele se depune în vasele din microcirculaţie. Activitatea mare a calicreinei conduce la formarea bradichininei în cantităţi mari şi la scăderea tensiunii arteriale. În astfel de condiţii, volumul total circulant nu se modifică, iar volumul circulant efectiv se micşorează în urma reţinerii sângelui în microcirculaţie. Mecanismele compensatoare (tahicardia, mobilizarea lichidului din ţesuturi etc.) uneori cedează şi atunci presiunea arterială scade. Tulburările metabolice progresează.

Concomitent cu endotoxinemia, tulburările de microcirculaţie şi metabolice, în meningococemia fulminantă cu şoc toxiintecţios se instalează sindromul de coagulare intravasculară diseminată iniţial cu hipercoagulare, apoi cu hipocoagulare, coagulopatie de consum şi fibrinoliză. Apar hemoragii pe piele, mucoase şi viscere, în suprarenale cu atrofia cortexului (sindromul Waterhouse-Friderichsen). Responsabilă de producerea şocului toxiintecţios şi a sindromului Waterhouse-Friderichsen este considerată endotoxina meningococică şi hipersensibilizarea organismului. Şocul toxiinfecţios este declarat un proces imunopatologic.

În stadiul terminal al şocului toxiintecţios apar edemul cerebral acut, edemul pulmonar, insuficienţa renală acută, presiunea arterială se prăbuşeşte, pulsul radial nu se determină.

Prin depăşirea barierei hematoencefalice, meningococul produce meningită iniţial cu lichid clar, care rapid se transformă în purulent. Endotoxinemia, afecţiunile hemodinamice şi metabolice conduc la edemul cerebral acut. Edemul cerebral şi producerea în abuz a lichidului cefalorahidian creează hipertensiune cerebrală mult mai pronunţată în formele generalizate ale infecţiei meningococice. Apar condiţii pentu dislocarea creierului şi angajarea lui în f.occipitalis magna (gaura occipitală), care poate conduce la compresiune cerebrală, paralizia centrului respirator şi exitus.

La sugari meningita purulentă meningococică este frecvent însoţită de encefalită cu leziuni de nervi cranieni (III, VI, VII, VIII), e posibilă ependimatita (ventriculita), iar uneori şi mielita.

În infecţia meningococică generalizată la sugari, ca urmare a toxicozei grave, proceselor neuroreflectorii, vomelor repetate, diareii, uneori şi a administrării diureticelor în abuz, se produc tulburări hidroelectrolitice, se instalează deshidratarea organismului şi sindromul de hipotensiune cerebrală. Tulburările homeostazice în infecţia meningococică la copii diferă în funcţie de forma clinică şi gravitatea bolii.

Ş.H. Hodjaev propune următoarea schemă a patogeniei infecţiei meningococice:

I – intrarea meningococilor în organism pe cale aeriană, rareori prin contact indirect;

II – rinofaringiană (adaptarea meningococilor, stare de portaj al meningococilor, rinofaringită);

III – generalizarea limfohematogenă (meningococemia);

IV – diseminarea meningococilor, formarea focarelor metastazice (meningită, meningoencefalită, meningoencefalomielită, miocardită, artrită, pneumonie etc.);

V – sechele.

MORFOPATOLOGIE. Cauzele deceselor în infecţia meningococică la copii sunt:

1) meningococemia fulminantă cu şoc toxiinfecţios;
2) edemul cerebral acut;
3) meningoencefalita;
4) meningita cu ependimatită;
5) alte cauze (pneumonie, septicemie cu infecţii intercurente).

În meningococemia fulminantă se determină leziuni vasculare multiple, hemoragii în organe şi ţesuturi, pe tegumente cu necroze, în suprarenale – atrofia cortexului suprarenalelor, gangrene. Hemoragiile cutanate prezintă trombusuri bacteriene, leziuni vasculare perifocale şi extravazate cu meningococi.

În cazul în care decesul survine în primele ore de boală la necropsie se determină congestia meningelor şi un exsudat seros. Mai târziu (la a 3-a – a 5-a zi), meningele sunt edemate, tulburi, iar exsudatul purulent e alb-gălbui (uneori cu o nuanţă verzuie), acoperă creierul („scufiţa purulentă"), se acumulează şi la baza creierului. Exsudatul devine dens şi produce obstruarea orificiilor intraventriculare. Ventriculii dilataţi sunt plini cu lichid tulbure şi purulent (piocefalie) sau cu lichid clar (hidrocefalie). Substanţa nervoasă este comprimată. Vasele creierului, meningelor, ependimei sunt modificate, hemoragii perivasculare, hemoragie subarahnoidiană.

O cauză a deceselor în infecţia meningococică la copii este edemul cerebral acut, care se instalează precoce în formele fulminante sau după 2-3 zile de terapie cu doze masive de antibiotice. Edemul cerebral acut uneori conduce la dislocarea creierului, angajarea lui în f.occipitalis magna şi la compresia trunchiului cerebral. Pe amigdalele cerebelului se marchează şanţul de strangulare.

Metastazele meningococice se pot manifesta prin artrite supurative, bronhopneumonii, hemoragii cutanate, uneori gangrene extinse, miocardită interstiţială, mai rar pericardită etc. Modificări degenerescente se determină în toate organele. Uneori se semnalează necroza cortexului rinichilor.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia durează 2-4 până la 10 zile. Manifestările clinice ale infecţiei meningococice sunt variate. Clasificarea formelor clinice a fost propusă de către academicianul rus V. I.Pokrovski (1976), după care se disting formele:

I. Localizate:

1. Purtător de meningococ.
2. Rinofaringita meningococică.

II. Generalizate:

1. Meningococemia:
   - tipică;
   - fulminantă;
   - cronică.
2. Meningita, meningoencefalita.
3. Meningita şi meningococemia (forma asociată).

III. Rare:

1. Endocardita (miocardita, pericardita) meningococică.
2. Artrita (poliartrita) meningococică.
3. Iridociclita meningococică.
4. Pneumonia meningococică.

Uneori aceste forme clinice coexistă la acelaşi bolnav sau se succed rapid.

În funcţie de durata bolii, formele clinice se clasifică în:

- fulgerătoare;
- acute – 1,5-2 luni;
- trenante – 2-3 luni;
- cronice (meningococemia la adulţi) – mai mult de 3 luni.

Rinofaringita meningococică

Este forma clinică cea mai frecventă a infecţiei meningococice (70-80%). Debutul este brusc, cu frisoane, febră, cefalee, mialgii, vome, vertij, mialgie, hiperestezie cutanată, dureri în deglutiţie, rinită cu secreţii mucopurulente, tuse seacă.

Apar congestia mucoasei faringelui şi granularea ei în partea superioară, herpesul labial şi nazal. Pot fi prezente şi semne meningiene cu lichidul cefalorahidian nemodificat.

Durata febrei e de 1-3 zile, a bolii – de 5-7 zile. Boala, de obicei, evoluează uşor sau în formă medie (5-12% din cazuri).

Rinofaringita deseori (35-39% din cazuri) precedă formelor generalizate ale infecţiei meningococice. Hemoleucograma prezintă leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH accelerată. Examenul bacteriologic precizează etiologia prin izolarea meningococului din secreţiile rinofaringiene.

Meningita meningococică

Debutul bolii este brusc, cu frisoane, febră (39-40°C), cefalee, vome, uneori convulsii, hiperestezie cutanată pronunţată, fotofobie, agitaţie psihomotorie, somnolenţă. Cefaleea este foarte pronunţată, difuză sau localizată (frontală sau occipitală) şi creşte la mişcări, gălăgie, lumină. La unii pacienţi apar dureri pe

traiectul coloanei vertebrale. Voma repetată apare spontan. Convulsiile clonico-tonice apar frecvent la copiii mici.

Apar semne meningiene: redoarea cefei (un simptom precoce şi constant), semnul Kernig, semnul Brudzinschi superior şi inferior (contralateral), care nu întotdeauna sunt pronunţate în corespundere cu gravitatea bolii. Sunt posibile tulburări de conştiinţă, obnubilare, stupoare, comă.

Redoarea cefei şi contractura generalizată realizează poziţia copilului în „cocoş de puşcă" care în prezent se sesizează mai rar, bolnavii fiind spitalizaţi şi trataţi comparativ precoce. Faciesul e congestionat, sclerele injectate, tegumentele palide, dermografismul roşu. Frecvent apare herpesul labial, nazal, uneori extins. Pupilele sunt miotice cu reacţie la lumină slabă, deseori se constată anisocorie, strabism şi ptoză palpebrală.

Reflexele osteotendinoase sunt exagerate, cele abdominale slăbesc sau nu se produc. Apar semne cerebrale de focar, leziuni tranzitorii de nervi cranieni (III, VI, VII, VIII) ce indică prezenţa edemului cerebral acut. Pulsul e frecvent, apoi se stabileşte bradicardie. Se instalează hipotensiune arterială, dispnee, hepatomegalie, constipaţii sau diaree, oligurie, albuminurie, microhematurie, cilindrurie.

Lichidul cefalorahidian este hipertensiv, tulbure (ca apa de orez sau laptele diluat), purulent, conţinând mii şi zeci de mii de celule polinucleare şi meningococi pe 1 μl, albuminorahia este moderată, iar glicorahia scăzută, clorizii de asemenea, se reduc. Hemoleucograma indică leucocitoză, neutrofilie, aneozinofilie, VSH accelerată.

Meningita meningococică netratată conduce la exitus în 90% din cazuri. În rest rezultă sechele grave – piocefalie, hidrocefalie, pareze ale nervilor cranieni, dereglări psihice. Meningita meningococică tratată oportun (din primele 1-2 zile de boală) frecvent se vindecă complet şi numai în formele fulminante tratamentul precoce poate avea insucces.

La **sugari** meningita meningococică debutează uneori atipic cu refuzul sânului, vome, febră şi diaree sau fenomene respiratorii care nu evocă meningita şi întârzie diagnosticul.

Deseori debutul este brusc, cu febră mare, strigăt plângător (ţipăt meningitic), excitaţie, insomnie, hiperestezie cutanată, hiperacuzie, fotofobie. Apar fenomene de hipertensiune intracraniană: bombarea fontanelei anterioare, dilatarea vaselor în zona temporală şi pectorală.

Semnele meningiene sunt disociate. Frecvent sunt prezente redoarea cefei şi semnul Brudzinschi superior. Se constată semnul Lesage: sugarul cu meningită, ridicat şi susţinut din axile, ţine membrele inferioare în flexie pe abdomen (sugarul sănătos pedalează). Este necesar de a menţiona că la copii în vârstă până la 3 luni rigiditatea musculară fiziologică nu permite de a determina semnele meningiene.

Pentru suspecţia de meningită nu este necesară prezenţa tuturor semnelor meningiene. Doar redoarea cefei solicită puncţia lombară şi controlul lichidului cefalorahidian.

La sugari frecvent apar *convulsii clonico-tonice, tulburări de conştiinţă, afecţiuni* ale nervilor cranieni. Poziţia în „cocoş de puşcă" la sugarul cu meningită

meningococică se stabileşte în lipsa tratamentului, în a 5-a – a 6-a zi de boală, fiind un semn de diagnostic întârziat. Mai devreme (în prima – a doua zi) se marchează crampa cefei (capul în hiperextensie).

Meningita meningococică la sugari frecvent evoluează grav, îndelungat, cu acutizări, complicaţii, suprainfecţii virale şi bacteriene. Deseori este asociată cu meningococemie, encefalită, uneori şi ependimatită cu prognostic nefavorabil. La sugari uşor se instalează edemul cerebral acut sau sindromul de hipotensiune cerebrală (colaps ventricular). Sunt frecvente forme cu evoluţie fulgerătoare.

La nou-născuţi meningita meningococică se întâlneşte rar, manifestându-se atipic cu febră, refuzul sânului, agitaţie, tremor al membrelor, cianoză, constipaţii. Semnele meningiene nu se determină (rigiditate fiziologică prezentă). Diagnosticul se bazează pe examenul lichidului cefalorahidian.

Meningoencefalita meningococică

Apare mai frecvent la copii mici. Din primele zile apar şi predomină simptomele de lezare a nevraxului:

– fenomene psihice (stare confuzională. agitaţie sau apatie, delir, inconştiinţă, comă);

– fenomene motorii (convulsii tonico-clonice, mioclonii, paralizii spastice sau flasce, tranzitorii sau, mai frecvent, persistente);

– afecţiuni ale nervilor cranieni: oculare (diplopie, anizocorie, strabism, ptoză palpebrală), auditive (hipo- sau hiperacuzie), pareza n.facialis etc.

Reflexele osteotendinoase sunt exagerate sau abolite. Semnele meningiene sunt prezente, dar nepronunţate. Prognosticul frecvent este nefavorabil: evoluţie spre deces sau vindecare incompletă cu sechele: pareze, paralizii, tulburări psihice, epilepsie etc.

Meningita meningococică cu ependimatită

Se întâlneşte la copii în vârstă de până la un an. Ependimatita se instalează în primele zile de meningită, dar poate apărea şi mai târziu în caz de diagnostic şi tratament antimicrobian întârziat. Evoluează grav cu semne de meningoencefalită: somnolenţă, stupoare sau comă, convulsii generalizate, tremorul membrelor, vome repetate, hiperestezie cutanată. Fontanela anterioară e bombată, are loc desfacerea suturilor craniene la sugari. Apare o contractură musculară generalizată, ce realizează opistotonus. Poziţia specifică a bolnavului este cu membrele inferioare întinse, încordate şi încrucişate în partea distală a gambelor şi cu membrele superioare de asemenea întinse şi încordate cu pumnii strânşi şi flexaţi.

Treptat scăderea ponderală progresează până la caşexie. Apar dereglări psihice, insuficienţa sfincterelor. Lichidul cefalorahidian este xantocrom şi conţine multe proteine. Citorahia poate fi normală, dar lichidul dobândit din ventricule este purulent, conţinând polinucleare şi meningococi.

Prognosticul este, de regulă, nefavorabil.

Meningococemia (septicemia meningococică)

Este o formă clinică a infecţiei meningococice, în care odată cu tegumentele pot fi afectate diverse organe (articulaţiile, pulmonii, ochii, rinichii, suprarenalele, splina).

Meningococemia are un debut brusc cu febră, frisoane, cefalee, mialgii şi artralgii. Bolnavul devine apatic sau agitat. Febra apare intermitentă sau continuă. În prima – a 2-a zi pe tegumente apare erupţie hemoragică de diverse dimensiuni: de la peteşii la echimoze, de culoare roşie-închisă, cu margini neregulate (elemente stelate), consistente, uşor proeminente, deseori cu necroze superficiale sau profunde. În intervale de erupţii, pielea este palidă sau cianotică. Erupţia preferă membrele inferioare şi fesele, unde apare în abundenţă, mai rar pe trunchi, pe membrele superioare, pe faţă şi mucoase – semn de prognostic nefavorabil. În următoarele 1-2 zile uneori apar elemente noi. În cazuri severe se realizează aspectul de purpură necrotică sau chiar gangrene ale tegumentelor, degetelor, vârfului nasului, lobului auricular etc. Necrozele şi gangrenele apoi se detaşcază, lăsând defecte mari. Sunt posibile epistaxisul, vomele tip „zaţ de cafea", melena, micro- şi macrohematuria.

Artralgiile şi chiar artritele supurative meningococice sunt puţin frecvente (8-13% din cazuri). Apar leziuni articulare în articulaţiile mici, mai rar ale genunchiului, cotului etc., care dispar după 3-4 zile, funcţia lor restabilindu-se complet.

Uneori se manifestă miocardita, pericardita sau endo-, pericardita seacă sau supurativă. Se înregistrează bronhopneumonia, pleurezia, rareori – iridociclita.

Gradul de intoxicaţie a organismului este foarte avansat. Apar hepatita şi nefrita toxică, splenomegalia inconstantă.

În hemoleucogramă: leucocitoză marcată, neutrofilie cu apariţia celulelor tinere şi a mielocitelor, aneozinofilie şi VSH accelerată.

Se disting forme uşoare, medii şi grave, se întâlnesc şi forme abortive, al căror diagnostic necesită confirmare etiologică.

Meningococemia mai frecvent se asociază cu meningita şi mai puţin frecvent evoluează izolat. La sugari meningococemia uneori are un debut cu erupţii maculoase, maculo-papuloase lenticulare, simulând rujeola, scarlatina, erupţii alergice. Urmează apariţia erupţiilor hemoragice.

Meningococemia cronică este o formă rară la adulţii cu deficienţă congenitală în componentele complementului.

Meningococemia fulminantă *(fulgerătoare)*

Şocul toxiinfecţios. Are un debut brutal cu febră, frisoane şi erupţie hemoragică. Elementele confluează, formând echimoze, apar necroze.

Se instalează rapid o stare de şoc toxiinfecţios (şoc bacterian şi endotoxinic) cu paloare, cianoză, tahicardie, hipotensiune, agitaţie, apoi comă, coagulare intravasculară diseminată. Apar miocardită toxică, plămâni de şoc (edem pulmonar), insuficienţă renală, edem cerebral acut. Tabloul clinic uneori se completează cu meningită sau meningoencefalită. Şocul toxiintecţios (ŞTI) poate fi compensat (gr. I), subcompensat (gr. II) şi decompensat (gr. III).

ŞTI de gradul I: starea bolnavului e gravă: faţa hiperemiată, tegumentele palide, uscate, calde, se marchează frison, hipertermie stabilă (38-40°C), tahicardie moderată, tahipnee, tensiune arterială normală sau uşor crescută. Zgomotele cordului sunt clare. Diureză adecvată. Copilul e agitat, în stare preconvulsivă,

cu hiperreflexie. Apar acidoza metabolică cu alcaloză respiratorie compensată, hipercoagularea, hipovolemia.

ŞTI de gradul II: starea bolnavului e extrem de gravă: paliditate totală, acrocianoză, pielea rece, umedă, temperatura corpului ridicată sau scazută. tahicardie pronunţată, tahipnee, pulsul slab, zgomotele cordului asurzite, tensiunea arterială scăzută cu 1/2-1/3 în raport cu valorile de vârstă, oligurie. Adinamie, obnubilare. Acidoză metabolică, hipocoagulare, hipovolemie.

ŞTI de gradul III: starea bolnavului e extrem de gravă. Se marchează inconştienţă, tegumentele cianotice, cianoză totală, staze tip „pete cadaverice", hemoragii şi necroze cutanate, iar pe mucoase – multiple, mari; membrele reci, umede, puls filiform sau indeterminabil; tahipnee, tahicardie; tensiunea arterială scăzută considerabil sau prăbuşită (30-40 sau 0); hipertonie musculară, hiperreflexie, reflexe patologice; mioză, reacţia pupilelor la lumină slabă. Sunt prezente, de asemenea, semnele meningiene, edemul cerebral şi pulmonar, mio- şi endocardita. Anurie. Acidoză metabolică decompensată. Fibrinoliză.

Edemul cerebral acut. Apare în formele grave fulminante în debutul bolii sau în formele grave şi medii în a 2-a – a 3-a zi de terapie cu antibiotice, în urma afecţiunilor creierului, neurotoxicozei şi a tulburărilor hemodinamice şi metabolice.

Este caracterizat prin: cefalee violentă, agitaţie, delir, vome repetate, convulsii clonico-tonice, semne meningiene pronunţate, transpiraţie, facies congestionat, tulburări de conştiinţă, dereglări de respiraţie până la stop respirator, tensiune arterială crescută, hipertensiune endocraniană. Reflexele corneene sunt slabe, pupilele miotice cu reacţie slabă la lumină. Apar semne de focar cerebral. Tratamentul precoce conduce la vindecare, iar cel întârziat – la exitus sau decorticaţie. În urma angajării creierului în f.occipitalis magna, apar simptome grave: bradicardie, aritmie, hipotonie arterială, respiraţie superficială de tip Cein-Stocs, hipertermie, congestie a feţei, cianoză, hiperhidroză. Decesul survine cu edem pulmonar şi stop respirator.

Sindromul de hipotensiune cerebrală (colaps cerebral)

Se instalează la sugar, care în infecţia meningococică manifestă vomă, diaree, hipertermie. Starea gravă progresează în câteva ore. Se caracterizează prin: stupoare. convulsii, hipotonie musculară, reflexe osteotendinoase abolite, semne meningiene slab pronunţate sau absente, facies hipocratica, semne de deshidratare gravă, lichidul cefalorahidian picură încet.

COMPLICAŢII ŞI SECHELE. Sunt mult mai puţin frecvente în prezent datorită antibioterapiei. Apar în cazuri de tratament întârziat. Acestea sunt:

- colecţii subdurale;
- abces cerebral;
- ventriculită (piocefalie);
- paralizii de tip central (mono-, hemi-, paraplegii);
- paralizii de nervi cranieni (surditate, cecitate, strabism);
- hidrocefalie internă;
- necroze masive cutanate;

– edem pulmonar;
– insuficienţă renală acută;
– pneumonie;
– hipertensiune intracraniană;
– sechele psihice: depresie, slăbirea memoriei, insomnie, cefalee persistentă etc.;
– sindrom epileptiform.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul infecţiei meningococice se suspectează pe date clinice (debut acut, febră, cefalee, vomă, hiperstezie, semne meningiene, erupţii hemoragice stelate, în forme grave: convulsii, tulburări de conştiinţă etc.) şi epidemiologice (contact cu bolnavul cu infecţie meningococică, sau cu persoana purtătoare de meningococ, cazuri de infecţie meningococică în zona geografică, colectivitate, pacient din focarul de IM).

Diagnosticul se confirmă prin date de laborator:

1. Bacteriologice (lichidul cefalorahidian, sângele, secreţiile rinofaringiene).
2. Bacterioscopice (lichidul cefalorahidian, picătura groasă a sângelui, hemoragiile cutanate) – diplococi gram-negativi intra- şi extracelulari;
3. Imunologice:
   a) reactia de hemaglutinare indirectă;
   b) imunorfluorescenţa;
   c) contraimunoelectroforeza;
   d) latex-aglutinarea;
   e) RPL (PCR).
4. Puncţia lombară şi analiza LCR au importanţă decisivă: proteinorahie crescută, pleiocitoză neutrofilică, glicorahie redusă.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Meningita meningococică la copii trebuie diferenţiată de:

– meningitele purulente cu Str. pneumoniae, Haemophilus influenzae, stafilococi, enterobacterii etc.;
– meningitele cu lichid clar (seroase);
– meningism;
– neurotoxicoză în gripă, IRA, alte boli infecţioase;
– infecţiile intestinale acute, toxiinfecţiile alimentare;
– meningita tuberculoasă;
– traumatismele craniocerebrale;
– tumorile cerebrale;
– pneumonie.

Meningococemia la copii e necesar să fie diferenţiată de:

– bolile infecţioase eruptive (rujeola, scarlatina, iersinioza);
– erupţiile alergice la copii cu diverse boli infecţioase;
– diatezele hemoragice (Schonlein-Henoch, Verligoff);
– septicemii;
– trombocitopenii.

EVOLUŢIA INFECŢIEI MENINGOCOCICE LA COPIL:

– În rinofaringita meningococică, durata bolii este de aproximativ 7-8 zile. În consecinţă are loc vindecarea completă sau declanşarea formelor generalizate.

– În formele generalizate pe fundalul tratamentului adecvat şi timpuriu – în 4-5 zile survine stabilizarea clinică, scade febra, dispare cefaleea şi semnele meningiene. După 7-8 zile mai pot persista unele semne meningiene, însă indicii LCR revin la cifrele ce permit suspendarea antibioterapiei.

– În cazurile în care survin maladii intercurente, IM va dura mai mult.

– În meningoencefalită şi în meningita cu ependematită sunt posibile sechele.

Semne de prognostic nefavorabil în meningocococemie:

– vârsta fragedă (mai ales până la 18 luni);

– suprafaţa tegumentelor cuprinsă de purpură sau de plăci cianotice, când depăşeşte 15% din suprafaţa corporală totală;

– extinderea erupţiei hemoragice pe trunchi, membrele superioare, faţă;

– existenţa unui colaps important sau durabil (mai mult de 1 oră) ;

– alterarea conştiinţei;

– hemoleucograma: leucopenie, trombocitopenie.

TRATAMENT. Tratamentul trebuie început urgent la etapa prespitalicească şi continuat în timpul transportării. Bolnavii se tratează în secţii şi spitale de boli infecţioase, în secţiile de terapie intensivă.

Terapia antimicrobiană. Antibioticul de elecţie rămâne a fi penicilina, aceasta fiind eficientă pentru tratamentul infecţiei meningococice. Doza penicilinei la copii este 300 000 U/kg/24 de ore, la copii în vârstă de până la 6 luni – 300 000 – 400 000 U/kg /24 de ore în doze divizate fiecare 4 ore (la copii în vârstă de până la 3 luni – fiecare 3 ore) la început inravenos, apoi intramuscular. Durata terapiei cu penicilină poate fi de 5-7 zile, uneori până la 10 zile, în aceeaşi doză. Administrarea intrarahidiană nu este indicată.

Recent pot fi utilizate cefalosporinele de generaţia a III-a (ceftriaxon, ceftazidim) care depăşesc bariera hematoencefalică, sunt în stare să acopere meningococii şi se elimină din organism încet. Se administrează în doze de 50-100 mg/kg/24 de ore 1-2 ori pe zi i.v.

Cloramfenicolul se administrează în infecţia meningococică fulminantă (în primele 1-2 zile, apoi se trece la penicilină). Doza este 80-100 mg/kg/24 de ore i.v. sau i.m. în doze divizate la intervale de 8 ore.

Ampicilina în doze 200-300 mg/kg/24 de ore poate fi utilizată în caz de terapie cu penicilină ineficientă.

Suspendarea terapiei cu antibiotice este posibilă dacă temperatura corpului pe parcursul a 3-4 zile s-a normalizat, starea copilului s-a ameliorat, semnele meningiene sunt mai slabe sau absente, iar lichidul cefalorahidian prezintă o citorahie sub 100 celule/mm^3, predominând limfocitele.

Tratamentul patogenic include:

– terapia de dezintoxicare – administrarea pe cale endovenoasă de lichide (sol. ringer, dextran 40, albumină 10-15%, plasmă, glucoză 10%, ser fiziologic etc.)

şi per os (ceaiuri, rehidron etc.). Volumul de lichide pentru copii în vârstă de până la 1 an – 120 ml/kg/24 de ore; 1-3 ani – 100 ml/kg/24 de ore, după 3 ani – 40-50 ml/kg 24 de ore; 40-50 ml/kg/24 de ore din acest volum se administrează i.v.;

– terapia de deshidratare: manitol, furosemid, diacarb etc.;

– corticoterapia – dexametazon, prednisolon, hidrocortizon, dezoxicorticosteron acetat, care sunt indicaţi în meningococemia fulminantă cu şoc toxiinfecţios şi în edemul cerebral acut, meningoencefalită, ependimatită;

– anticonvulsive: diazepam, oxibutirat de sodiu, fenobarbital per os sau i.v.;

– antipiretice: paracetamol, ibuprofen etc.);

– cardiotonice (strofantină, corglucon) şi cardiotrofice (riboxină, cocarboxilază, asparcam),

– vasodilatatoare;

– heparină, 150-200 U/kg/24 de ore în 1-4 prize i.v. la necesitate;

– antiproteolitice (aprotinină);

– antihistaminice;

– pentru stabilizarea membranelor celulare: esenţiale, acid lipoic, tocoferol acetat;

– vitamine (B_1, C, B_6).

Oxigenoterapia este indicată în toate formele severe. Se aplică de asemenea tratamentul igieno-dietetic, aportul de lichide, controlul excretelor.

În rinofaringita meningococică, tratamentul include rifampicină 10 mg/kg de două ori pe zi sau ampicilină 50-100 mg/kg/24 de ore 5 zile, asanarea mucoaselor, antipiretice, aportul de lichide. După 3 zile de la sistarea antibioterapiei, se va efectua examenul bacteriologic al secreţiilor rinofaringiene.

SUPRAVEGHEREA POSTEXTERNARE A PACIENŢILOR CU IM GENERALIZATĂ.

– Dispensarizarea va fi efectuată de medicul de familie şi medicul neurolog sau neuropediatru.

– Durata – nu mai puţin de 2-3 ani.

– Frecvenţa – anul 1 – o dată la 3 luni, anii 2-3 – o dată la 6 luni.

– Caracterul supravegherii: examenul clinic şi paraclinic (neurosonografia, ecografia craniană, electroencefalografia) la necesitate.

– În primele 3 luni după externare se evită: expunerea la soare, sportul.

PROFILAXIE. Infecţia meningococică este o boală de declarare nominală şi de spitalizare obligatorie.

Profilaxia specifică (cu vaccinuri meningococice şi imunoglobuline) nu se efectuează pe scară largă.

Persoanele de contact se supraveghează 10 zile şi în colectivităţi pentru copii se examinează bacteriologic de două ori la intervale de 3-7 zile (în focare familiale numai o dată). Purtătorii de meningococi se tratează la fel ca bolnavii cu rinofaringită meningococică. Controlul bacteriologic se exercită după 3 zile. În caz de izolare repetată a meningococilor, se indică a doua cură de antibiotice cu eritromicină sau cu ampicilină (5 zile).

INFECŢIILE RESPIRATORII ACUTE (CIM10:J06.9-J22)

Infecţiile respiratorii acute sunt afecţiuni deosebit de răspandite şi prezente la toate vârstele, cu manifestări clinice foarte variate ca formă şi gravitate în funcţie de gradul de intoxicaţie şi nivelul arborelui respirator afectat. S-a constatat că 40-60 % din bolile copilului le constituie infecţiile respiratorii acute (IRA). Mortalitatea prin IRA diferă în funcţie de vârstă. Anual decedează pe întreg globul pământesc prin IRA 4 milioane de copii între 0 şi 14 ani. Letalitatea de care IRA sunt direct responsabile este evidentă în cazul gripei pandemice, adenovirozelor, infecţiilor paragripale şi celor cu virus sinciţial respirator (VSR). Incidenţa mare a IRA se explică prin: numărul mare (peste 200) al viruşilor cu tropism respirator; imunitatea postinfecţioasă e specifică de serotip şi e de scurtă durată; frecvenţa mare a formelor fruste şi a purtătorilor de virus; existenţa infecţiilor latente, persistente (pentru unele viroze); contagiozitatea deosebită a acestor infecţii.

Conform criteriilor anatomo-funcţionale, infecţiile aparatului respirator după OMS se clasifică în două categorii: infecţii acute ale căilor respiratorii superioare (rinită, rinofaringită, faringită, amigdalită, otită, sinuzută, epiglotită) şi infecţii acute ale sistemului respirator inferior (laringită, laringotraheită, bronşită, bronşiolită, pneumonie).

Există dovezi recente privind dezvoltarea bolilor cronice pulmonare (bronşite obstructive, astm bronşic) după repetate şi intense episoade de IRA în copilărie.

ETIOLOGIA IRA este variată: viruşi, chlamidii, rikettsii, bacterii, micoplasme, fungi. Peste 90%-95% din IRA sunt de etiologie virală.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie o constituie omul cu variate forme clinice de infecţie sau purtătorii de viruşi.

Contagiozitatea în IRA este mare, în special în colectivităţi şi în staţionare – viroza poate cuprinde 90% din sugari şi copiii mici.

Calea de transmitere este cea aeriană, prin picături de secreţii nazofaringiene, şi indirectă, prin mâini şi obiecte proaspăt contaminate cu secreţiile infectate (veselă, batiste, apa din bazinele de înot). În adenoviroze, transmiterea are loc şi pe cale fecal-orală.

Receptivitatea variază în funcţie de vârstă. Mai rar se îmbolnăvesc copiii în vârstă de până la 3 luni, întrucât ei posedă imunitate de la mamă şi intră mai puţin în contact cu bolnavii de viroze, excepţie infecţia cu VSR. Mai receptivi la IRA sunt copiii în vârstă de la 6 luni până la 3 ani, cei care frecventează colectivităţile de copii, unde riscul de a contracta infecţia e mare. Copilul care frecventează grădiniţa sau altă colectivitate de copii în primul an poate să facă până la 10-15 episoade de IRA, în anul II – 5-7 episoade şi în următorii ani – 3-5. Incidenţa mai redusă în următorii ani se argumentează prin formarea de imunitate specifică după IRA suportate. Factorii de risc sunt: frigul, oscilaţiile termice bruşte, excesul de umiditate sau uscăciune, prezenţa de pulbere iritante în atmosferă, eforturile fizice.

IMUNITATE. Anticorpii neutralizanţi care apar în sânge sunt strict specifici, rezultând o imunitate numai către serotipul respectiv.

PATOGENIA IRA diferă în funcţie de factorul etiologic, însă posedă şi multe trăsături comune caracteristice tuturor formelor nosologice. Astfel, în toate virozele respiratorii se afectează mucoasa tractului respirator, concomitent scade imunitatea locală şi de apărare nespecifică a organismului, deschizând largi porţi de intrare pentru flora bacteriană. În prezent, în patogenia virozelor respiratorii se disting 5 faze:

I. Pătrunderea şi replicarea virusului în celulele mucoasei tractului respirator (în infecţia primară).

II. Virusemia, reacţii toxice şi toxico-alergice poliorganice.

III. Dezvoltarea procesului inflamator şi apariţia diverselor leziuni ale aparatului respirator cu afectarea preponderentă a anumitor segmente ale tractului respirator în funcţie de tropismul preferenţial al viruşilor respiratorii.

IV. Declanşarea complicaţiilor bacteriene.

V. Convalescenţa, iar în unele infecţii (adenovirală, sinciţiala respiratorie) urmează forme latente sau cronice.

Primele 3 faze în patogenia IRA prezintă acţiunea viruşilor asupra tractului respirator şi a altor organe şi sisteme. Faza a IV-a (secundară) – acţiunea supra-*infecţiei bacteriene, când apar procese supurative, complicaţii. Faza a IV-a nu* este obligatorie. În vindecarea de viroze respiratorii, un rol important revine producţiei de interferon în mucoasa respiratorie. Cantităţi mari de interferon (peste 10 000 U/ml) în tractul respirator au fost demonstrate în convalescenţă după gripă. La apărarea mucoasei participă IgA secretorie. Absenţa sau cantitatea redusă de IgA caracteristică pentru 1 din 100 de persoane determină repetate şi severe viroze respiratorii.

Imunitatea specifică de tip creşte cu vârsta şi este destul de indelungată.

Conform factorului etiologic IRA se clasifică în:

1. Gripă.
2. Paragripă.
3. Adenoviroză.
4. Infecţia cu virusul sinciţial respirator.
5. Rinoveroză.
6. Reoviroză.
7. Enteroviroze.
8. Micoplasmoză.
9. Infecţie cu coronaviruşi.
10. Infecţii respiratorii acute de etiologie bacteriană (pneumococ, streptococ, stafilococ etc.).
11. Infecţii respiratorii mixte (virus-virale, virus-bacteriene, virus-micoplasme).

TABLOUL CLINIC. Clinic IRA se manifestă prin febră, simptome de intoxicaţie de divers grad şi catar al căilor respiratorii superioare. Cu toate acestea, pentru fiecare entitate nosologică sunt caracteristice sindroame ce permit diferen-

ţierea lor (*tabelul 3*). Aceste sindroame ţin de nivelul tractului respirator îndeosebi afectat. E cunoscut faptul că iniţial viruşii gripei afectează în special mucoasele traheei, laringelui; cele paragripale – laringele; virusul sinciţial respirator – bronhiile şi bronşiolele, adenoviruşii – nazofaringele, conjunctiva, alveolele. În perioada de stare a bolii, procesul inflamator adeseori se extinde pe toată mucoasa căilor respiratorii, atât superioare, cât şi inferioare.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul etiologic al virozelor respiratorii nu se stabileşte doar prin examenul clinic. La stabilirea diagnosticului clinic de prezumţie pot contribui uneori datele şi situaţiile epidemiologice. Diagnosticul etiologic confirmat se face prin examene virusologice (izolarea şi identificarea virusului) şi teste serologice. Accesibilitatea acestor teste e încă dificilă, iar rezultatele se obţin tardiv. În schimb, tehnica imunofluorescentă oferă rezultate corecte şi rapide (în două ore). Se mai utilizează: tehnici de diagnostic citologic, histopatologic, examene radiologice, serologice, RPL (PCR). Cu posibilităţile actuale de diagnostic virusologic se poate confirma diagnosticul în 60% din infecţiile respiratorii virale. Trebuie să se ţină cont şi de persistenţa în rinofaringe a unor viruşi respiratorii la copii aparent sănătoşi (purtători de virus), ceea ce creează dificultăţi de diagnostic.

Tabelul 3

Simptomele clinice principale în virozele respiratorii acute

Manifestările clinice	Forme nosologice			
	Gripa	Paragripa	Infecţia cu VSR	Adenoviroza
Debutul bolii	Acut, brutal, brusc	Acut	Acut	Acut, treptat
Febra	Înaltă, 39-40°	Moderată sau t° normală	Moderată până la 38°C	Mai frecvent 38-39°C sau subfebrilitate
Durata febrei	3-5 zile	2-4 zile	3-7 zile	5-10 zile, ondulantă
Intoxicaţia	Pronunţată, neurotoxicoză	Nepronunţată sau lipseşte	Pronunţată moderat	Moderată, crescând treptat
Caracterul tusei	Uscată, dureri retrosternale	Uscată, lătrătoare, voce răgusită	Uscată, în accese, frecvent sindrom obstructiv	Tuse umedă progresivă
Afectarea preponderentă a căilor respiratorii	Rinită, laringită, traheită	Rinită, laringită stenozantă (crup)	Bronşită, bronşiolită, sindrom bronho-obstructiv, pneumonie	Conjunctivită, rinofaringită, amigdalită, pneumonie

Evoluţia bolii	Toxicoză progresivă, neurotoxicoză, dereglări de microcirculaţie, hemodinamice, posibil sindrom hemoragic; semne catarale întârziate sau nepronunţate	Debut lent cu semne de intoxicaţie şi catarale moderate, nas înfundat, laringită stenozantă (crup)	Disociaţia semnelor catarale, febrei şi insuficienţei respiratorii (2-5 zile), date fizicale minime, frecvent sindrom bronhoobstructiv	Debut lent cu intoxicaţie moderată, semne catarale pronunţate cu component exsudativ pronunţat şi de lungă durată; sindrom faringoconjunctive; conjunctivită: catarală, foliculară, membranoasă; limfoadenopatie
Sindroamele preponderente	- Neurotoxic; - Cataral respirator, - Bronhoobstructiv; - Laringotraheită stenozantă; - Abdominal; - Hemoragic.	- Cataral respirator, - Laringotraheită stenozantă; - Bronhoobstructiv.	- Cataral respirator; - Bronhoobstructiv; - Bronşiolită.	- Neurotoxic; - Cataral respirator; - Rinifaringoconjunctivită; - Conjunctivită; - Sindrom diareic.

În lipsa unui diagnostic etiologic confirmat, medicul va pune diagnosticul: IRA, cu evidenţierea sindromului clinic: laringită, faringită, bronşită, sindromul bronhoobstructiv etc., forma şi gravitatea bolii.

GRIPA (INFLUENZA) (CIM-10:J10-J11.8)

Gripa este o boală infecţioasă acută extrem de contagioasă, determinată de viruşi gripali şi caracterizată clinic prin manifestări generale toxice şi respiratorii. Actualmente este singura infecţie naturală pandemică cu mortalitate sporită la grupele de populaţie cu risc crescut (copii mici, bătrâni).

ETIOLOGIE. Virusul gripal *(Myxovirus influenzae)* aparţine familiei *ortomyxoviridae.* Virionul are formă sferică sau filamentoasă cu dimensiuni de 80-120 nm. Miezul (nucleocapsida) de 50 nm conţine ARN, nucleoproteină (NP) şi proteină matriceală (M) importantă în menţinerea stabilităţii virionului. Învelisul lipidic este compus din glicoproteine: hemaglutinină (HA,H) şi neuraminidază (NA, N). În baza antigenului S-specific de tip s-au diferenţiat tipurile A, B şi C. Hemaglutinina (HA) este cel mai frecvent implicată în variaţiile antigenice. Conform nomenclaturii OMS, viruşii gripali (VG) conţin 16 subtipuri de hemaglutinină (H_1-H_{16}) şi 12 subtipuri de neuraminidază (N_1-N_{12}), în care se includ şi subtipurile de virus izolate de la animale şi păsări. Maladia la om preponderent

este provocată de virusul gripal subtipurile de hemaglutinină H_1,H_2,H_3 şi neuroaminidază N_1, N_2.

Circulaţia continuă a viruşilor gripali A şi B este determinată de capacitatea deosebită a VG de a suferi variaţii antigenice, la nivelul antigenilor de suprafaţă (hemaglutinină şi neuraminidază). Variaţia antigenică este un mecanism de adaptare a virusului gripal pentru a supravieţui ca specie.

Virusul gripal B descoperit în 1940 (Francis-Magill) are numai câteva variante antigenice, iar virusul gripal C descoperit în 1949 de către Taylor nu prezintă variaţii antigenice.

În mediul extern, virusul este sensibil la lumină, raze ultraviolete, uscăciune, este distrus uşor de diferiţi agenţi chimici, agenţi oxidanţi şi căldură. Viruşii gripali se cultivă pe oul de găină embrional şi în culturi de ţesuturi de păsări sau mamifere.

EPIDEMIOLOGIE. Boala e răspândită pretutindeni, se caracterizează prin declanşarea de epidemii şi pandemii. În intervalele epidemiilor, morbiditatea se menţine pe contul îmbolnăvirilor sporadice şi izbucnirilor locale. Finalmente majoritatea populaţiei obţine imunitate şi devine nereceptivă la virusul gripal circulant. Însă pe parcursul procesului epidemic, datorită variaţiilor antigenice, apar noi variante recombinante de viruşi faţă de care populaţia este receptivă. Aceasta sporeşte rapid morbiditatea favorizată de uşurinţa răspândirii infecţiei, de perioada scurtă de incubaţie, de receptivitatea universală a omului la gripă.

Boala se răspândeşte asemenea incendiului în stepă. În primul rând se îmbolnăvesc adulţii, apoi copiii.

Sursa de infecţie în gripă o reprezintă bolnavul care este contagios încă de la sfârşitul perioadei de incubaţie şi pe parcursul întregii perioade febrile. Un mare pericol epidemic reprezintă bolnavii cu forme uşoare şi asimptomatice şi purtătorii de viruşi. Copiii mici, de regulă, se molipsesc de la maturi.

Transmiterea infecţiei se realizează pe cale aeriană. Virusul din căile respiratorii se elimină în cantităţi enorme prin strănut, tuse, vorbire, respiraţie şi poate persista în aerosol câteva minute. Rareori infecţia se poate transmite indirect prin obiecte, biberoane, jucării, veselă şi mâini proaspăt contaminate cu secreţii respiratorii.

Receptivitatea este universală. Copiii în primele luni de viaţă sunt mai puţin receptivi, ceea ce depinde de imunitatea obţinută de la mamă. În cazul în care la mamă lipsesc anticorpii protectori antigripali, sunt receptivi la gripă chiar şi nou-născuţii.

Sezonalitatea vizează lunile octombrie – decembrie – aprilie.

Imunitatea după gripă este tipo-specifică faţă de serotipuri, subtipuri, varianta antigenică de virus şi durabilă.

Imunitatea postvaccinală este tranzitorie cu o durată medie de 1 an faţă de tipurile aflate în vaccin. Schimbarea anuală a structurii antigenice a virusului gripal A dictează necesitatea vaccinării anuale.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. Infecţia cu virusul gripal afectează mucoasa căilor respiratorii prin pătrunderea şi multiplicarea virusului în celulele ciliate ale epiteliului nazofaringian, traheii. Mai întâi, neuraminidaza virală reduce viscozitatea stratului mucos, lăsând descoperiţi receptorii de la suprafaţa celulelor pentru pătrunderea virusului. Virusul gripal acţionează predominant asupra mucoasei respiratorii, însă exercită şi o acţiune toxică asupra întregului organism. Virusemia în gripă survine în cazurile în care organismul nu răspunde oportun prin formarea de anticorpi neutralizanţi sau atunci când se produce o cantitate insuficientă de interferon în mucoasa căilor respiratorii.

Acţiunea toxică a viruşilor este orientată îndeosebi asupra sistemului nervos central – predomină afectarea capilarelor şi precapilarelor până la pareza lor totală, producându-se staze. Ca rezultat al permeabilităţii sporite vasculare, survine edemul cerebral. În urma dereglărilor de microcirculaţie apar tulburări hemodinamice în organe şi sisteme, aceasta fiind latura principală a patogeniei formelor severe în gripă la copii. Dereglările pronunţate circulatorii în SNC realizează encefalopatic, în plămâni – edem hemoragic, segmentar sau extins, în mezenter – sindrom abdominal. Toxina virusului gripal inhibă imunitatea celulară şi umorală, ceea ce contribuie la activarea florei bacteriene. În patogenia gripei au importanţă şi procesele de alergizare prin antigenele virale, produsele de degradare a celulelor epiteliale, agenţii bacterieni. Sensibilizarea anterioară induce reacţii alergice şi autoimune: encefalită gripală, poliradiculonevrită, poliartrită etc. Arborele traheobronşic poate fi uneori extrem de afectat. Microscopic, mucoasa şi submucoasa traheală şi bronşică sunt edemaţiate, cu hemoragii şi ulceraţii acoperite cu secreţii vâscoase mucopurulente, realizând în forma cea mai gravă tabloul de laringotraheită stenozantă.

În parenchimul pulmonar se constată leziuni infiltrative ale interstiţiului cu îngroşarea pereţilor alveolari, precum şi leziuni de alveolită serohemoragică, completând tabloul pneumoniei interstiţiale.

În formele severe se descriu următoarele leziuni: în pulmoni blocarea capilarelor prin tromboze diseminate sau membrane hialine; în miocard – leziuni tip interstiţial sau degenerativ; în sistemul nervos central – vasodilataţie, edem, hemoragii şi, mai rar, infiltraţie limfoplasmocitară perivasculară şi reacţie glială moderată (encefalită); în ficat – degenerescenţă grasă; în cortexul suprarenalelor – necroză, hiperpermeabilitate capilară, sindrom hemoragic.

TABLOUL CLINIC. *Perioada de incubaţie* durează 12 ore – 5 zile, în medie 1-3 zile. Debutul bolii este brusc şi chiar brutal cu febră, frisoane, cefalee, dureri în globii oculari, adinamie, artralgii, mialgii cu predominanţă în gambe şi coapse, astenie profundă care determină regimul la pat. În pandemii debutul poate fi apoplectiform cu declanşarea stării de şoc toxiinfecţios şi deces în 24-48 de ore.

Perioada de stare începe după 6-12 ore de la debutul bolii şi durează 2-7 zile. Domină semnele generale toxice: febră (39-40°), cefalee, globalgii, astenie, tulburări de somn, agitaţie, fotofobie, tahicardie în debut, apoi bradicardie relativă,

TA scăzută. Catarul respirator apare peste 1-2 zile din debut, este mai discret şi reuneşte simptomele de rinită (coriză seroasă, apoi seromucoasă şi mucopurulentă), faringită (disfagie, congestie velopalatiniană şi faringiană), laringită sau laringotraheită, bronşită. Febra înaltă durează 3-5 zile; o durată mai mare are semnificaţia unei complicaţii sau a unei erori de diagnostic.

Faciesul copilului este congestiv cu conjunctive injectate, ochi înlăcrimaţi şi fotofobie, uneori apare herpesul labial. Amigdalele, palatul moale, stâlpii palatini sunt uşor hiperemiaţi, edemaţiaţi, granulaţi. Poate fi şi un enantem. Sindroamele principale în gripă sunt: neurotoxicoză, crupul viral, bronhoobstructiv, abdominal şi hemoragic.

O manifestare specifică gripei se consideră edemul pulmonar segmentar ce apare ca rezultat al dereglărilor circulatorii în limitele unui segment sau lob pulmonar şi nu se manifestă clinic. Diagnosticul se stabileşte exclusiv în baza datelor radiologice – umbră specifică a segmentului sau lobului pulmonar respectiv.

Sindromul neurotoxic include astenie, ameţeli, tulburări de somn şi de ordin psihic, apatie, stări depresive (la copii mai mari). La sugari, pe fundalul febrei de 39-40°C apar convulsii, tulburări de constiinţă, dereglări de deglutiţie şi respiratorii, vome repetate, nelinişte, semne meningiene pozitive. Se instalează edemul cerebral acut.

Sindromul de crup se dezvoltă, de regulă, la sugari şi copii de vârstă fragedă (până la 3 ani), fapt ce se explică prin particularităţile morfofiziologice ale căilor respiratorii: laringe îngust, inervaţie şi vascularizare abundentă etc. Toate acestea contribuie la formarea unui edem subcordal şi a unui spasm reflector al muşchilor laringelui chiar şi în cazuri cu inflamaţie uşoară. Crupul se instalează brusc, pe neaşteptate, de obicei noaptea. Toate simptomele de bază – voce raguşită, tuse aspră lătrătoare, dispnee inspiratorie – apar concomitent pe fundal de febră mare şi semne de intoxicaţie pronunţate. Severitatea crupului e determinată de gradul stenozei (I, II, III, IV). În lipsa suprainfecţiei bacteriene, evoluţia crupului este benignă şi de scurtă durată (1-3 zile). În cazul aderării florei bacteriene, starea se agravează.

Sindromul bronhoobstructiv apare în gripă la 4-6% din copii, se manifestă pe fundal de febră mare şi intoxicaţie pronunţată. Apar: tuse neproductivă, dispnee expiratorie, paliditate a tegumentelor, cianoză periorală.

Sindromul hemoragic se înregistrează, de regulă, în formele severe: epistaxis, spută sangvinolentă, erupţii hemoragice pe piele etc.

Sindromul abdominal se manifestă prin inapetenţă, greţuri, vome, uneori diaree, dureri abdominale. Limba este intens saburală. Uneori survine şi un sindrom pseudoapendicular.

FORME CLINICE. În raport cu intensitatea simptomelor, se disting variate forme clinice: uşoare, medii şi severe. Formele severe survin, de regulă, la persoane cu „risc crescut" – copii mici, copii cu cardiopatii congenitale, copii bolnavi cardiovasculari şi respiratori cronici, diabetici.

În funcţie de etiologie, se disting: Gripa A: A0, A1, A2; Gripa B; Gripa C.

În funcţie de tipul bolii, se înregistrează forma tipică care, după gradul de severitate a bolii, poate fi uşoară, medie, severă şi atipică (forma frustă, inaparentă, hipertoxică). **Criteriile de severitate** sunt determinate de intensitatea sindromului toxic, semnelor neurologice (cefalee, tulburări de conştiinţă, convulsii, semne meningiene), gradului de crup şi s.bronhoobstructiv, sindromului hemoragic şi afecţiunilor cardiovasculare. **În forma uşoară**, temperatura corporală este normală sau crescută până la 38-38,5°C, semnele de intoxicaţie sunt slab pronunţate sau lipsesc, semnele respiratorii fiind moderate.

În forma medie, febra atinge 38,5-39°C, sindromul toxic – moderat, anorexie, agitaţie sau adinamie, cefalee, dureri musculare; sunt posibile sindromul de crup şi cel abdominal.

În forma severă sunt caracteristice semne de toxicoză infecţioasă pronunţate (neurotoxicoză): hiperestezie, hipertermie malignă, cefalee stabilă, halucinaţii, tremor, convulsii, vome repetate. Sunt posibile: sindrom hemoragic, crup, sindrom bronhoobstructiv.

Forma hipertoxică are o evoluţie fulminantă cu sindroamele: hipertermic, hemoragic şi meningoencefalic. De regulă, forma dată are sfârşit letal.

Forma frustă evoluează fără febră şi semne de intoxicaţie.

EVOLUŢIE. După 3-5 zile, febra scade, fiind însoţită de transpiraţii abundente şi dispariţia simptomelor perioadei de stare. În contrast cu evoluţia scurtă a perioadei acute, convalescenţa este îndelungată, bolnavul păstrând încă 1-2 săptămâni o profundă stare de astenie. Copiii acuză slăbiciune, tulburări de somn, hiperexcitabilitate, cefalee. În această perioadă, creşterea temperaturii corpului indică o suprainfecţie bacteriană.

COMPLICAŢII. Complicaţiile în gripă pot apărea în orice perioadă a bolii şi pot fi produse chiar de virus (specifice) şi bacterii (nespecifice). *Complicaţiile specifice* sunt pneumonia gripală, bronşiolita obstructivă, meningita, encefalita, mielita, paralizii de nervi cranieni, nevrite periferice, poliradiculonevrita, nevralgii. Sindromul Reye (encefalopatie cu degenerescenţă grasă a ficatului şi altor organe) apare uneori după gripa tratată cu salicilaţi. *Complicaţiile nespecifice bacteriene* sunt: otite medii purulente, amigdalite, sinuzite, bronhopneumonii, laringotraheita stenozantă necrotică care se declanşează după a 5-a – a 6-a zi de boală. Complicaţiile bacteriene la copii de vârstă fragedă sunt mai frecvente, grave şi cu consecinţe deseori nefavorabile. Gripa la copii frecvent conduce la acutizarea bolilor cronice şi la evidenţierea bolilor latente. Complicaţiile cardiovasculare (miocardita) şi renale (glomerulonefrita, pielonefrita) la copii apar mai rar.

CONSECINŢE:

1. Vindecare completă.
2. Vindecare incompletă cu sindrom astenovegetativ (slăbiciune, astenie, subfebrilitate, tuse supărătoare, puls instabil, hiperhidroză).
3. Cazuri letale în forme grave hipertoxice şi la copii mici în urma complicaţiilor.

Gripa la nou-născuţi şi la sugari

Gripa la această vârstă posedă unele particularităţi. Boala are debut lent cu subfebrilitate, semnele de intoxicaţie gripală lipsesc sau sunt nepronunţate. Tegumentele sunt palide, copilul refuză sânul, este somnolent, scade ponderal. Pot fi uşoare semne catarale sub formă de tuse rară, nas înfundat, strănut, eliminări nazale, vomă repetată. Sindromul de crup la această vârstă se produce rar. Deşi semnele iniţiale ale gripei sunt nepronunţate, evoluţia bolii la copii până la un an este mult mai severă în legătură cu suprainfecţiile bacteriene frecvente şi declanşarea complicaţiilor purulente (otită, pneumonie). Letalitatea e de 3 ori mai frecventă decât la copiii mai mari.

Gripa la copii de vârstă fragedă (de la 1 până la 3 ani)

La această vârstă gripa evoluează mult mai grav cu intoxicaţie pronunţată, afecţiuni ale SNC, declanşarea sindromului neurotoxic. Semnele catarale sunt moderate. Adesea se marchează pneumonii segmentare, crup, sindrom obstructiv, tulburări digestive. Dintre complicaţii pot fi otite purulente, sinuzite, pneumonii de focar.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic este justificat doar în epidemii (pandemii). Diagnosticul etiologic se face în baza datelor de laborator:

a) izolarea virusului gripal nu reprezintă o metodă de rutină şi este utilă numai pentru precizarea unei epidemii. Virusul se poate izola din secreţiile nazofaringiene însămânţate pe corioalantoida oului embrionar de găină sau pe culturi tisulare;

b) detectarea antigenului virusului gripal cu anticorpi fluorescenţi pe amprenta de mucoasă nazală permite un diagnostic rapid;

c) diagnosticul serologic se practică în dinamică, folosind două reacţii: reacţia de fixare a complementului cu antigen S pentru stabilirea tipului A, B sau C şi reacţia de hemaglutinoinhibare. Reacţia se consideră pozitivă, dacă titrul anticorpilor în serul de convalescent este de 4 ori mai mare, comparativ cu cel în perioada acută;

d) detectarea ARN a virusului gripal prin RPL.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu infecţiile respiratorii virale (paragripa, adenoviroza, infecţia cu VSR, gripa aviară, SARS etc.), rujeola, mycoplasmoza, febra tifoidă, pneumonii, infecţia meningococică, toxiinfecţii alimentare, septicemii. În diagnosticul diferenţial se iau în considerare şi datele epidemiologice.

PROGNOSTIC. Gripa, de regulă, are un prognostic favorabil. Prognosticul este rezervat la copii de vârstă fragedă, cu boli cronice, imunodeprimaţi, subnutriţi. Formele severe hipertoxice uneori au evoluţie spre deces.

TRATAMENT. Pentru o conduită corectă în cursul epidemiei de gripă se recomandă:

1. ***Selectarea corectă a bolnavilor:***
   - identificarea copiilor bolnavi de gripă cu risc crescut indiferent de vârstă. În grupa de risc se includ copii în vârstă până la un an, copii cu afecţiuni pulmonare cronice (bronşită sau pneumonie cronică, astm bronşic) şi afecţiuni cardiovasculare (vicii cardiace etc.), copii cu anemie feriprivă, diabet zaharat, cu imunitate compromisă;

- utilizarea clasificării bolii conform gradului de severitate în scop de identificare precoce a formelor severe de gripă şi hipertoxice, precum şi depistarea complicaţiilor, evaluarea indicaţiilor de spitalizare, precizarea tratamentului.

2. ***Tratamentul*** se începe cu repaus la pat în condiţii de izolare:
   - la domiciliu pentru bolnavii de gripă simplă, necomplicată;
   - în spital pentru bolnavii cu forme severe sau complicate, la fel şi pentru copiii din grupa cu risc crescut;
   - în secţii de reanimare şi terapie intensivă pentru bolnavii cu convulsii, sindrom neurotoxic, hemoragic sau bronhoobstructiv, insuficienţă respiratorie, cardiovasculară sau renală.

Terapia de bază în gripa necomplicată este următoarea:
- regim la pat până la normalizarea temperaturii corpului, plus 2-3 zile;
- igiena bucală, a nasului şi ochilor;
- alimentaţie bogată în vitamine, calorică, suficientă conform vârstei. Sugarul va fi alăptat mai frecvent;
- aport de lichide variate conform vârstei şi toleranţei: sucuri proaspete de fructe şi legume, care pentru sugari se dizolvă în apă (1:1), apă minerală plată, ceaiuri cu miere de albine, zmeură, floare de tei, lămâie, ceai antipiretic (la 1 pahar de apă fiartă răcorită se adaugă 1-2 linguriţe de zmeură sau coacăză neagră ori răchiţele), lapte cald cu bicarbonat de sodiu;
- combaterea febrei, inflamaţiei, cefaleei şi durerilor musculare cu paracetamol (10-15 mg/kg doza unică per os sau ibuprofen 5-10 mg/kg doza unică per os).

Metode fizice de reducere a febrei sunt indicate în febra cu hiperemie pronunţată a tegumentelor („febra roşie"). Măsuri fizice de diminuare a febrei recomandate de OMS (amplificarea circulaţiei aerului: ventilator, fereastră deschisă, temperatura ambiantă 24-25°C, administrarea lichidelor orale reci). În caz de febră >41°C, se poate obţine diminuarea rapidă prin combinarea terapiei antipiretice cu frecţii cu apă caldă (cu 2°C sub temperatura corporală).

Rinoreea se tratează cu instilaţii nazale cu vasoconstrictoare (nafazolină 0,05%) cu ser fiziologic, protargrol 1%.

Tusea se tratează cu pertusină, mucaltin, lasolvan, ACC, ceai din floare de tei, pătlagină, coacăză neagră etc. În tusea persistentă se administrează expectorante: bronholitină sau ambroxol (doze de vârstă). Copiilor nu li se indică bromhexină sau alte antitusive, tusea fiind un act de apărare nespecifică a organismului.

Copiilor mai mari de 2 ani în primele zile ale bolii le sunt indicate inhalaţii alcaline cu bicarbonat de sodiu de 1-2 %, infuzie din romaniţă, mentă sau salvie. Rezistenţa organismului copilului poate fi stimulată prin administrarea vitaminei C (doze de vârstă), multivitamine, imunomodulatoare (groprinozină, bronhomunal P). Copiilor predispuşi la stări alergice le sunt indicate antihistaminice (taveghil, suprastină, zaditen etc.).

Tratamentul etiologic este justificat în primele 2-5 zile de boală fără a ţine cont de gravitatea bolii.

În formele uşoare de gripă se recomandă preparate de interferon leucocitar uman (picături nazale), viferon, anaferon.

În formele medii şi grave de gripă, medicaţia se completează cu preparate antivirale: alghirem, arbidol, rimantadină, oseltamivir în doze în funcţie de vârstă, zanamivir (de la 6 ani) câte 10 mg/kg/zi 2 ori/zi, în inhalaţii orale utilizând dispozitivul de dozare Dikharer T.N. timp de 5 zile.

În formele grave şi hipertoxice este indicată imunoglobulina antigripală.

Combaterea complicaţiilor prin suprainfecţii bacteriene sau prevenirea lor la persoanele cu risc crescut prin administrarea de antibiotice: ß-lactamine, peniciline, cefalosporine gen. II şi III.

Tratamentul formelor severe include:

– terapia de dezintoxicare perfuzională este indicată bolnavilor cu forme severe de gripă, indiferent de vârstă şi în formele medii copiilor de vârstă mică, ţinând cont de sindromul respirator evident;

– antipiretice: acetominofenă (paracetamol) – 10-15 mg/kg i.v., per os sau per rectum; ibuprofen 5-10 mg/kg, per os;

– combaterea stării de agitaţie şi a convulsiilor cu diazepam rectal (10 mg/2 ml), doza 0,3-0,5 mg/kg sau sol. 0,5% – până la 1 an – 0,3-0,5 ml, 1-7 ani – 0,5 ml, 8-14 ani – 1-2 ml, i.m. sau i.v. doza poate fe repetată la necesitate după 10-15 min.;

– combaterea insuficienţei respiratorii prin permeabilizarea căilor respiratorii superioare (aspiraţia secreţiilor nazofaringiene, administrarea de oxigen umidificat, preparate bronholitice cu acţiune rapidă: salbutamol, eufilină);

– combaterea insuficienţei cardiovasculare prin administrarea de cardiotonice şi cardiotrofice;

– măsuri de combatere a edemului cerebral acut: manitol 20% -0,25-0,5 g/kg i.v. la o priză, poate fi repetat de 3-4 ori, furosemid 0,5-1 mg/kg/corp i.m.; Dexametazon 0,15 mg/kg;

– se indică de asemenea sol. pentoxyfillină 2% – 0,25 ml/kg/corp;

– Glucoză 10%, sol. ringer, dextran 40 (reopoliglucină) – 5-10 ml/kg /corp, albumină 10-15% (5-10 ml/kg/corp) sub controlul diurezei orare;

– combaterea complicaţiilor prin suprainfecţii bacteriene sau prevenirea lor la persoanele cu risc crescut se realizează prin administrarea de antibiotice. Mai frecvent se utilizează benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina în doze de vârstă.

În cazuri de complicaţii bacteriene severe se recomandă cefalosporine de generaţia III şi aminoglicozide.

Tratamentul crupului gripal se efectuează în funcţie de gradul stenozei laringiene. În stenoza de gradul I sunt indicate inhalaţii sub cort cu oxigen şi aburi, de 2-3 ori pe zi, se adaugă hidrocarbonat de sodiu de 2%. Se prescriu băuturi calde de lapte cu apă „Borjomi", mucaltină, tinctură de valeriană, antihistaminice în doze de vârstă.

În stenoza laringiană de gradul II – inhalații sub cortul cu oxigen și vapori. Se introduc eufilină, dimedrol, hidrocortizon sub formă de aerosoli. În caz de excitație a copilului se administrează diazepam, oxibutirat de sodiu i.m.

În stenoza laringiană de gradul III, tratamentul se efectuează în secția de terapie intensivă, toate manoperele medicale se vor realiza în cortul cu oxigen și vapori. Sunt larg utilizate pe enzimele proteolitice. Pentru calmare se folosesc diazepamul, oxibutiratul de sodiu. La necesitate se efectuează corecția acidozei metabolice, terapia de dezintoxicare. Intravenos se introduc glicozide cardiace, inhibitori ai proteolizei, diuretice.

În stenoza laringiană de gradul IV este necesară intubația nazotraheală sau traheostomia. Indicație pentru intubația traheii este progresarea insuficienței respiratorii, cianoza progresivă periorală, pulsul paradoxal, transpirația rece lipicioasă a tegumentelor, transpirația capului, indicele P_2 sub 50 mm și PCO_2 peste 70 mm Hg.

În intubația prelungită, înfundarea tubului cu mucozități sau cruste conduce la asfixie și escare. În cazul în care intubația prelungită nu este eficace sau are loc laringotraheobronșita necrotică purulentă, se efectuează traheostomia.

PROFILAXIE. ***Profilaxia specifică.*** Vaccinarea în gripă actualmente este singurul mijloc de profilaxie care și-a demonstrat eficiența, cu condiția ca imunizările antigripale să fie efectuate cu cel puțin o lună de zile înaintea debutului epidemiei, iar vaccinul să fie preparat cu viitorul virus gripal circulant. Există vaccinuri antigripale cu virioni fragmentați: fluarix, vaxigrip, influsplit și vaccinuri antigripale cu subunități antigenice: Influvac, Agripal.

Vaccinarea antigripală:

- Se recomandă a fi efectuată anual începând cu 15 octombrie.
- Vaccinarea antigripală este recomandată tuturor copiilor de la vârsta de 6 luni, copiilor instituționalizați, inclusiv în sanatorii.

Notă: Orice vaccin antigripal poate fi administrat concomitent cu oricare alt vaccin injectat în copilărie, dar cu seringi diferite și în locuri diferite sau cu un interval de 30 de zile între acestea.

Persoanele de contact din focare, îndeosebi copiii de vârstă fragedă, sunt supravegheați de lucrătorii medicali pe durata maximă a incubației (5-7 zile), suspecții sunt separați. În colectivități de copii se aplică măsuri de decontaminare continuă, aerisirea repetată a încăperilor (dormitoare, cantine etc.). În scop profilactic se folosește alfa-interferon (leucocitar), 2-5 picături în nas de 4 ori în zi toată perioada epidemiei de gripă, oxolină unguent de 0,25% pe mucoasa nazală. Copiii mai mari de 7 ani pot primi oseltamivir 75 mg o dată pe zi 5 zile. Profilaxia gripei cu oseltamivir poate fi efectuată și copiilor mici, începând cu vârsta de 3 luni (3-5 luni – 20 mg, 6-11 luni – 25 mg o dată pe zi 5 zile).

INFECŢIA PARAGRIPALĂ (CIM 10:J05.0)

Paragripa este o boală respiratorie acută caracterizată clinic prin febră şi intoxicaţie moderată, lezarea mucoasei nazale şi a laringelui care la copiii mici se manifestă predominant prin laringotraheită acută stenozantă.

ETIOLOGIE. Viruşii paragripali (Familia Paramyxovirus) cuprind 5 serotipuri antigenic distincte. Toate cele 5 tipuri de viruşi sunt formate din nucleocapsidă, posedă proprietăţi hemaglutinante şi conţin neuroaminidază. Viruşii paragripali (VPG) conţin ARN, au dimensiunile 150-200 nm, sunt sensibili la mediul extern. Posedă afinitate către epiteliul tractului respirator. Se multiplică bine pe culturi de rinichi de maimuţă şi de om. Sunt sensibili la eter şi pH acid.

EPIDEMIOLOGIE. Paragripa constituie 10-30% din toate virozele respiratorii la copii spitalizaţi.

Sursa de infecţie o prezintă numai omul bolnav care este contagios pe parcursul bolii 7-10 zile sau persoanele cu forme asimptomatice.

Transmiterea se face aerogen, prin intermediul picăturilor Flugge sau prin mâinile contaminate cu secreţii sau autoinoculate.

Receptivitatea este generală şi universală. Primoinfecţia cu VPG şi VPG3 apare în exclusivitate la copii în vârstă de până la 5 ani. Practic toţi copiii suportă paragripa de câteva ori. Morbiditatea cea mai crescută se înregistrează la copii în vârstă de până la 2 ani. Are o raspândire sporadică şi endemică extinsă pe toate lunile anului, îndeosebi tipurile 1 şi 3, incidenţa maximă atingând toamna, iarna şi primăvara.

Imunitatea este de scurtă durată şi specifică de tip. Titrul de anticorpi neutralizanţi, fixatori de complement şi hemaglutinoinhibanţi, care se determină după boală, la copii se micşorează rapid şi la o nouă reinfecţie nu protejează organismul, doar că preîntâmpină formele grave şi apariţia complicaţiilor.

PATOGENIE. Viruşii paragripali afectează tractul respirator începând cu mucoasa nazală şi până la parenchimul pulmonar, preponderent afectând mucoasa laringelui. Datorită acţiunii citopatogenice, în epiteliu apar modificări distrofice şi necrobiotice până la distrugerea acestuia. Local se declanşează un proces inflamator, se acumulează exsudat, conţinând mucus, apare edemul laringelui, ingustarea, obstrucţia lui, provocând crupul. În mucoasa bronhiilor şi bronşiolelor se marchează o hiperplazie a epiteliului. Tulburările vasculare şi microcirculatorii în organe sunt mult mai moderate decât în gripă.

Răspunsul imun umoral se bazează pe apariţia de anticorpi IgM,IgG şi predominant IgA.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie e de 2-7 zile, în medie 3-4 zile. Debutul bolii este acut, în majoritatea cazurilor cu febră moderată, simptome catarale şi semne de intoxicaţie nepronunţate. Temperatura atinge maximele în a 2-a – a 3-a zi a bolii. Rareori apar cefalee, vome, dereglări de somn.

Semnele catarale sunt destul de evidente din prima zi a bolii: tuse uscată, zgomotoasă, insistentă, dureri în gat, nas înfundat. Secreţiile nazale iniţial seroase

mat târziu devin mucopurulente, dar nu sunt abundente. În orofaringe se constată o hiperemie moderată a amigdalelor, pilierilor, mai rar şi a faringelui posterior, tusea – „satelitul" principal al paragripei – durează 5-10 zile. VPG tip 3 poate fi implicat şi în infecţii mai severe, fiind agentul cauzal al bronşiolitelor severe şi al unor pneumonii (7-18%).

În 38-45% din cazuri în paragripă se declanşează sindromul de crup. VPG determină 40% din laringitele virale la copii. Se întâlneşte mai frecvent la copii de 2-5 ani şi este produs de serotipurile VPG 1 şi 2. Tabloul clinic al sindromului de crup în paragripă este similar celui descris în gripă. De la laringe infecţia poate să coboare spre trahee şi bronhii. Dintre particularităţile crupului paragripal pot fi menţionate:

- în paragripă crupul se înregistrează mult mai frecvent decât în gripă şi în alte viroze respiratorii;
- crupul paragripal debutează brusc, de regulă noaptea, cu tuse lătrătoare, voce răguşită, respiraţii zgomotoase, stenoză laringiană ce se instalează rapid, dar rar atinge stadiile III-IV;
- febra, semnele de intoxicaţie sunt nepronunţate;
- recuperarea crupului paragripal se produce mai rapid, odată cu cedarea altor manifestări clinice ale bolii.

În cazul suprainfecţiei bacteriene, crupul evoluează lent. La nou-născuţi şi sugari, infecţia paragripală posedă o evoluţie severă. Bronhopneumonia este produsă de VPG 3, apare la copii în vârstă de până la 2 ani şi are o evoluţie severă.

EVOLUŢIE. Paragripa necomplicată durează 7-10 zile. Febra şi semnele de intoxicaţie se menţin 2- 3 zile.

COMPLICAŢIILE, de regulă, sunt cauzate de flora bacteriană. Cele mai frecvente sunt pneumonia, angina, sinuzita, otita. Apar la copii mici în diverse perioade de boală. Dacă sindromul de crup se declanşează după a 3-a – 5-a zi a bolii, se consideră complicaţie.

DIAGNOSTIC. Paragripa nu poate fi diagnosticată doar în baza criteriilor clinice. Ea se suspectă în cazurile de laringită, laringotraheită stenozantă (crup) la copii mici şi în colectivităţi de copii.

Diagnosticul etiologic poate fi confirmat prin izolarea viruşilor paragripali din lichidul de spălătură nazofaringiană sau din secreţia nazală. O tehnică rapidă şi sigură este identificarea antigenului viral prin **imunofluorescenţă**. **Reacţiile serologice** (de neutralizare, RHAl, RFC) în seruri-pereche pun în evidenţă anticorpi neutralizanţi, fixatori de complement şi hemaglutinoinhibanti, al căror titru în dinamică va creşte de 4 ori şi mai mult, dar oferă rezultate tardive.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Paragripa trebuie diferenţiată de alte viroze respiratorii (gripă, adenoviroze, infecţia cu VSR etc.). Laringotraheita stenozantă trebuie diferenţiată de difteria laringiană, edemul laringian alergic, corp străin în laringe, rujeolă, tusea convulsivă. Diagnosticul diferenţial al laringotraheitei stenozante (crup) este prezentat în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Diagnosticul diferenţial al laringotraheitei stenozante (crupul viral)

Indicii	Crup viral	Crup în difteria laringiană	Edem laringian alergic	Corp străin în laringe
Etiologia bolii	Gripa – 25% Paragripa – 38-45%	Corynebacterium diphtheriae	Edem laringian alergic	Aspiraţie de obiecte mici
Vârsta pacienţilor	6 luni-6 ani	În orice vârstă, mai frecvent la 1-5 ani	Până la 3 ani	Frecvent la 1-5 ani
Premorbidul	Fără particularităţi	-	Dermatită atopică sau edem Quinque	-
Febră	38-39°C	37-38°C	-	-
Intoxicaţie	Pronunţată	Moderată	-	-
Debutul crupului	Acut sau apare la a 2-a – a 5-a zi a bolii	Treptat cu subfebrilitate, anorexie, slăbiciune	În câteva ore, frecvent noaptea	Brusc
Stridor	+	+	±	±
Voce	Răguşită (nu apare afonă)	În debut – răguşită, apoi afonă	Nu este modificată sau răguşită	Nu este schimbată
Tuse	„Lătrătoare"	Seacă, lătrătoare apoi afonă	Rareori „lătrătoare"	Seacă în accese
Dispnee	Inspiratorie	Inspiratorie	Inspiratorie	-
Semne de catar respirator	Rinoree, alte semne catarale	În orofaringe membrane fibrinoase	Rareori rinoree	-
Apariţia stenozei	În primele ore, zile de boală	În a 2-a – a 3-a zi a bolii	Frecvent noaptea, spontan	Spontan
Alte semne clinice	Sclerită, conjunctivită, semne catarale	Limfadenită cervicală, edem cervical, tahicardie	Manifestării alergice, faţă cianotică, palidă	-

PROGNOSTICUL este favorabil. Decesul e posibil numai în formele severe cu complicaţii bacteriene (pneumonie, laringo-traheo-bronşită necrotică etc.).

TRATAMENTUL se efectuează conform regulilor generale de terapie a infecţiilor respiratorii virale acute (a se vedea compartimentul „Gripa"). Este simptomatic, se aplică la domiciliu cu antipiretice, aer umidificat, inhalaţii alcaline. Se spitalizează numai copiii cu crup şi complicaţii bacteriene grave.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică lipseşte. Măsurile generale de combatere sunt similare celor din gripă.

INFECŢIA CU ADENOVIRUŞI (ADENOVIROZA) (CIM.10:B 97.0)

Adenovirozele sunt infecţii respiratorii acute determinate de adenoviruşi şi manifestate clinic prin febră, intoxicaţie, semne clinice variate respiratorii şi extrarespiratorii (conjuctivită, adenopatie, diaree etc.).

ETIOLOGIE. Adenoviruşii (ADV) se clasifică în genul mastadenoviruşi. Se cunosc 47 de serotipuri de adenoviruşi. Dintre acestea doar unele sunt mai frecvent implicate în patologia umană, şi anume: serotipurile 1-8 şi 14-21, 34-35 şi 40-41. Virionul conţine ADN, are dimensiunile de 70-90 nm şi e lipsit de înveliş. Posedă 3 antigeni: antigenul A specific de grup, comun pentru toate tipurile ce provoacă adenoviroze la om; antigenul B cu particularităţi toxice; antigenul C specific de tip. Tipurile 1-5 şi 7 produc afecţiuni frecvente ale ţesutului adenoidian la copii cu forme uşoare şi persistenţa îndelungată a virusului în ţesutul amigdalian şi adenoidian (infecţie latentă). Tipul 3 produce epidemii de febră faringoconjunctivală, iar tipul 8 determină epidemii de keratoconjunctivită, pe care le pot produce şi tipurile 2, 19 etc.

În ultimii ani, tipurile 40 şi 41 au fost izolate în diareea acută la copii, fiind denumite adenoviruşi enteritici. Există şi 12 tipuri patogene caracteristice doar pentru animale. Adenoviruşii se cultivă numai în culturi de ţesuturi, pe celule epiteliale umane, celule He-La, celule de rinichi de maimuţă, multiplicându-se în nucleul celular, dar nu se cultivă pe oul embrional.

ADV pot fi izolate din numeroase ţesuturi şi fluide ale organismului-gazdă (nazofaringe, secreţii conjunctivale, lichid pleurtal, LCR, urină, fecale, ganglioni limfatici etc.).

ADV sunt neobişnuit de stabili la agenţi fizici şi chimici. Au o supravieţuire remarcabilă. În mediul extern rezistă la temperatura camerei cam două săptămâni. Pot fi distruşi prin autoclavare, tratare termică timp de 30 de minute la 56°C.

EPIDEMIOLOGIE.

Sursa de infecţie este omul bolnav cu diverse forme clinice de boală, purtătorii de viruşi şi persoanele cu infecţii latente sau cronice ale ţesutului limfoid amigdalian. Durata medie a contagiozităţii, după cum s-a constatat, e de 10 zile.

Transmiterea este posibilă pe cale aeriană şi pe cale fecal-orală, la fel şi cu transplant de organe.

Receptivitatea este generală şi universală. Copiii în primele luni de viaţă sunt puţin receptivi la adenoviroze, posedând imunitate transplacentară de la mamă. Incidenţa maximă a infecţiilor este la vârsta între 6 luni şi 5 ani. Depăşind vârsta de 5 ani, copiii suportă mai rar adenovirozele.

Imunitatea. Imunitatea postinfecţioasă e specifică de tip.

PATOGENIE. Poarta de intrare a ADV o constituie mucoasele respiratorii şi conjunctivală, tubul digestiv. Prin pinocitoză adenoviruşii pătrund în citoplasmă, apoi în nucleul celulelor epiteliale receptive şi în ganglionii limfatici regionali. Se

instalează variate procese inflamatorii ale aparatului respirator, inclusiv pulmonar, conjunctivelor cu edem intens şi exsudat, uneori pseudomembranos.

ADV prin multiplicare în mucoasele bronhiilor, alveolelor pot pătrunde în pulmoni, promovând pneumonie, bronşită necrotică. Adenoviruşii pătrund în intestin pe cale fecal-orală sau din sânge. Urmează virusemia care contribuie la afectarea rinichilor, ficatului, splinei.

ADV posedă capacitatea de a realiza frecvent infecţii acute sau latente ale ţesutului limfatic (amigdalită, adenoidită, limfadenită mezenterică), precum şi de a persista o perioadă mai îndelungată în ţesutul limfatic la persoanele cu imunitate compromisă.

Transformarea oncogenă a celulelor gazdei în urma integrării genomului viral al ADV s-a demonstrat numai la animale. Microscopic, la bolnavii decedaţi de adenoviroze se evidenţiază straturi de celule epiteliale amputate. Este specifică infiltrarea cu celule mononucleare, formarea celulelor gigante cu un singur nucleu. Adesea sunt depistate şi pneumonii interstiţiale descuamative cu celule gigante. În organele interne se atesta tulburări circulatorii, procese de degenerescenţă, necrobiotice şi inflamatorii, în ficat se pot produce distrofii, chiar şi necroza hepatocitelor.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează 2-12 zile, în medie 5-7 zile. Debutul bolii este acut, însă simptomele bolii apar consecutiv. Printre primele manifestări sunt febra şi fenomenele catarale ale căilor respiratorii superioare. Temperatura creşte lent, devenind maximă (38-39°C), rareori atinge 40°C în a 2-a – a 3-a zi. Semnele de intoxicaţie sunt moderate. Se sesizează adinamie, apetit scăzut, cefalee, rareori mialgii, artralgii, la unii bolnavi greaţă, vomă, dureri abdominale. În primele zile de boală apar secreţii abundente seroase nazale care uşor se transformă în mucopurulente. Respiraţia nazală e dificilă. Se marchează hiperemie şi edem moderat al stâlpilor palatini anteriori, dar deosebit de caracteristice sunt modificările peretelui posterior faringian, unde se evidenţiază faringită granuloasă cu hiperplazia foliculilor. Sunt posibile depuneri fine albicioase.

Tusea – „satelitul" principal în adenoviroze – e productivă din primele zile. Cel mai caracteristic simptom al adenovirozei este afectarea conjunctivelor ochilor. Conjunctivita poate fi catarală, foliculară sau membranoasă. Datorită caracterului exsudativ al inflamaţiei, faţa bolnavului apare păstoasă, cu pleoapele edemaţiate şi secreţii din ochi iniţial seroase, apoi purulente, rinoree.

În adenoviroze, de regulă, se măresc ganglionii limfatici cervicali, mai rar se marchează hepato- şi splenomegalie. La copii mici în perioada de stare apare diareea – scaune lichide (4-5 ori pe zi), fără incluziuni patologice. În hemoleucogramă se marchează normocitoză sau leucopenie, limfocitoză (în primele zile de boală e posibilă leucocitoza moderată cu neutrofilie, limfopenie), VSH uneori crescută.

FORME CLINICE

I. Sindroame clinice realizate de adenoviruşi:

1. Neurotoxic.
2. Catar al căilor respiratorii superioare.
3. Rinofaringoconjunctivită.
4. Conjunctivită şi cheratoconjunctivită.
5. Conjunctivită pseudomembranoasă.
6. Febră faringoconjunctivală.
7. Faringoamigdalită.
8. Pneumonii interstiţiale descuamative adenovirale.

Alte sindroame:

a) laringită stenozantă (crup viral);
b) obstructiv;
c) abdominal acut sau diareic.

II. Conform tipului:

- tipice (cu conjunctivită);
- atipice (fără conjunctivită).

III. Conform gradului de severitate:

- uşoare;
- medii;
- severe.

IV. Conform evoluţiei bolii:

- fără complicaţii;
- cu complicaţii.

MANIFISTĂRILE CLINICE ALE INFECŢIEI ADENOVIRALE

În neurotoxicoză (encefalopatie toxiinfecţioasă): febră malignă, vome repetate, cefalee, fotofobie, agitaţie, iritabilitate, delir, convulsii tonico-clonice, tulburări de conştiinţă, hiperestezie cutanată, mialgii, artralgii, semne meningiene (redoarea cefei, semnele Kernig, Brudzinschi), tahicardie, tahipnee.

Catarul căilor respiratorii superioare: strănut, obstrucţic nazală, rinoree – secreţii nazale sero-mucoase, abundente, tuse umedă din debut, dureri în gât, hiperemie şi edem moderat al pilierilor, peretele faringian posterior granulat.

Febra faringoconjunctivală: debut brusc, febră 38-39°C – îndelungată, ondulantă (1, 2 săptămâni), dureri în gât, obstrucţie nazală, secreţii nazale seroase abundente care devin uşor mucopurulente, hiperemie moderată a pilierilor şi amigdalelor, conjunctivită (eritematoasă, foliculară, membranoasă), tuse umedă, faringită granuloasă, limfadenită cervicală, uneori spleno-hepatomegalie, evoluţie lentă.

Conjunctivita şi keratoconjunctivita:

- Debut acut: febră, semne de iritaţie conjunctivală, senzaţie de „nisip în ochi", congestie puternică, edem al mucoasei conjunctivale, conjunctivită catarală sau foliculară, conjunctivită membranoasă (cu membrane fibrinoase alb-surii pe pleoapa inferioară, care nu se răspândesc în afara conjunctivei).

• Keratoconjunctivită: semne toxice generale, dureri în globii oculari, fotofobie, afectare bilaterală, peste 10-12 zile opacifierea corneei.

Rinofaringita cu amigdalită acută: modificări orofaringiene, dureri la deglutiţie, depuneri albicioase pe amigdale, ganglioni limfatici cervicali tumefiaţi.

Pneumonii interstiţiale descuamative adenovirale. Reprezintă 10-20% din afecţiunile respiratorii, sunt depistate radiologic. Evoluţia lor este favorabilă, dar la sugari pot fi forme severe.

Sindromul de crup. Pe fundal de febră moderată şi secreţii nazale abundente, apar semne clinice de laringită stenozantă cu tablou clinic de crup viral similar celui în gripă.

Sindromul obstructiv. Se declanşează mai frecvent la copii predispuşi la alergie. Se dezvoltă în primele 3-4 zile de boală cu manifestări catarale pronunţate, intoxicaţie moderată, dispnee expiratorie, tuse neproductivă, raluri şuierătoare auzite la distanţă.

Diareea acută cu ADV, de obicei, afectează copiii mici. Se manifestă prin scaune apoase, repetate de 4-5 ori pe zi, pot conţine mucus. Peste 3-4 zile concomitent cu ameliorarea semnelor catarale se normalizează şi scaunele. S-au izolat adenoviruşi în cazuri de mezadenită acută manifestată printr-o simptomatologie tip apendicular cu leucopenie care dispare în 2-3 zile. În unele invaginaţii intestinale s-au izolat adenoviruşi din intestin şi formaţiunile limfatice intestinale.

Encefalita, meningita, miocardita, mezadenita, sindromul pertusoid au fost rareori citate ca având o etiologie adenovirală.

EVOLUŢIA adenovirozelor poate fi de lungă durată. Temperatura se normalizează în 5-7 zile, dar se poate menţine mai mult timp. Curba termică e posibil să fie ondulantă. Simptomele catarale dispar în 2-4 săptămâni. La copii imunodeprimaţi boala se produce sistematic cu afectarea multor organe şi sisteme.

COMPLICAŢII. Cele mai frecvente complicaţii sunt produse de suprainfecţii bacteriene: otită, sinuzită, conjunctivită purulentă, amigdalită, bronşită purulentă, pneumonie, posibil şi meningită seroasă. Pneumonia adenovirală decurge cu detresă respiratorie severă, formarea membranelor de hialină, se complică cu revărsate pleurale, fibroză pulmonară, bronşiectazii, bronşiolită obliterantă.

PROGNOSTIC. În fond este favorabil, cu excepţia pneumoniilor la copiii mici, la care pot fi uneori letale.

Adenovirozele la nou-născuţi şi sugari adesea sunt însoţite de diaree. Temperatura corpului, de regulă, e subfebrilă, semnele de intoxicaţie lipsesc. Apare obstrucţia nazală, copilul devine neliniştit, refuză sânul, doarme prost. Conjunctivita şi limfadenita sunt excepţionale. Bronşita obstructivă, pneumonia sunt cele mai frecvente complicaţii bacteriene. La prematuri boala evoluează fără febră. Se înregistrează cazuri letale.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul adenovirozei poate fi suspectat în cazul unor focare epidemice de faringită şi conjunctivită sau keratoconjunctivită. În diagnostic are importanţă consecutivitatea simptomelor clinice (febră, rinofaringoconjunctivită, keratoconjunctivită), în urma cărora febra poate să dureze 7-14 zile.

Pentru confirmarea diagnosticului etiologic de urgentă se aplică **tehnica imuno-fluorescentă**. **Serodiagnosticul** se efectuează prin RFC, RHAI în seruri perechi – sporirea titrului anticorpilor la adenoviruşi de 4 ori şi mai mult precizează etiologia bolii. Actualmente se utilizează AIE. În scopul depistării adenoviruşilor, se utilizează lichidul de spălătură nazofaringiană şi oculară, fecalele, sângele bolnavului.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Se face în raport cu virozele respiratorii: gripa, paragripa, infecţia rinovirală, infecţia enterovirală, infecţia herpetică, infecţia cu Hemofilus influenzae, rujeola, micoplasmoza ş. a.

TRATAMENTUL se efectuează la domiciliu (formele clinice uşoare şi medii necomplicate). Se indică regim la pat, alimentaţie suficientă conform vârstei. Tratamentul medicamentos include: antihistaminice, vitamine. Concomitent cu igiena nasului şi ochilor, se recomandă preparate antivirale topice: ung. Oxolină 0,25%, interferon leucocitar uman, câte 3-4 picături 3 ori pe zi în nas şi în ochi, 2-3 zile. Antibioticele sunt indicate numai în complicaţiile bacteriene – pneumonii, sinuzite, angine etc. Tratamentul sindromal este ca şi în gripă. Se internează în staţionare copiii mici cu forme severe şi cu complicaţii.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Persoanele cu adenoviroze e necesar să fie izolate, deoarece sunt foarte contagioase, durata de contagiozitate fiind în medie de 10 zile. Persoanele de contact se ţin sub observaţie 10 zile. Se respectă dezinfecţia curentă în spitale şi dezinfecţia corectă a bazinelor de înot.

INFECŢIA CU VIRUSUL SINCIŢIAL RESPIRATOR (VSR) (CIM-10: J20-J22)

Infecţia cu virusul sinciţial respirator este o boală acută respiratorie manifestată clinic prin bronşiolite şi pneumonii, intoxicaţie moderată, dar de o severitate deosebită la sugari şi nou-născuţi.

ETIOLOGIE. Virusul sinciţial respirator (VSR) face parte din familia Paramyxoviridae, genul Pneumovirus, numit astfel în baza aspectului citopatogen realizat în culturile de ţesuturi (sinciţiu cu celule pseudogigante, cu incluziuni acidofile intracitoplasmatice). Genomul conţine ARN, cu un diametru de 120-200 nm; virusul creşte bine în culturi celulare (celule Hep-2 He-La). Este puţin rezistent în mediul extern. La VSR nu au fost descoperite hemaglutinina şi neuraminidaza. Se cunosc două serotipuri de virus care au un antigen fixator de complement comun.

EPIDEMIOLOGIE. Epidemiile de infecţii cu VSR izbucnesc în fiecare an, afectând o mare parte a populaţiei infantile. VSR este unul dintre cei mai importanţi agenţi cauzali în patologia căilor respiratorii la prematuri şi copii în primele 6 luni de viaţă, realizând forme severe. La sugari, VSR determină 45-50% din bronşiolite şi 23% din pneumoniile survenite la copiii mici. La copii de până la 5 ani acest agent determină 25% din pneumonii, 11% din bronşite şi 10% din cazurile de crup. Poate afecta orice segment al tractului respirator. La 30% din bolnavi infecţia cu VSR evaluează în asociere cu alte IRA (gripa, adenoviroza).

mâncare, tulburări de somn. În formele severe şi fulgerătoare progresează insuficienţa respiratorie, respiraţia e frecventă, zgomotoasă, dispneea expiratorie – cu triaj intercostal. Apare cianoză, aspect de „catar sufocant" care adesea progresează rapid spre deces. La percuţia plămânilor se determină sunet timpanic, la auscultaţie – multiple raluri difuze crepitante şi buloase mici. Radiologic se constată îngroşări peribronşice şi pneumonie interstiţială. Infecţia cu VSR constituie una din cauzele de moarte subită la nou-născut şi sugar.

Sindromul de crup în infecţia cu VSR apare în primele zile ale bolii cu febră înaltă şi toxicoză moderată. La 30% din copii crupul se asociază cu simptome de bronşită difuză sau bronşiolită cu sindrom obstructiv ce determină caracterul mixt al dispneei (inspirator-expirator), cu evoluţie ondulantă.

Sindromul diareic în infecţia cu VSR apare la copii mici în perioada de stare a bolii. Sunt caracteristice scaune apoase, frecvente, de 3-7 ori pe zi, fără incluziuni patologice care în scurt timp revin la normal. Se deosebesc forme uşoare, medii şi grave.

COMPLICAŢII. Sunt cauzate, de regulă, de suprainfecţii bacteriene (otită, sinuzită, pneumonie etc.).

Infecţia cu VSR la nou-născuţi şi prematuri

Debutul bolii este treptat, cu temperatura normală, nas „înfundat", tuse insistentă în accese, periodic cu cianoza tegumentelor, refuz de hrană, adesea apare vomă, regurgitări. Respiraţia nazală dificilă contribuie la dereglarea stării generale, apariţia agitaţiei, insomniei. Se declansează rapid pneumonia, numărul de respiraţii ajunge până la 80-100 pe min., taxicardie. Auscultativ se determină raluri multiple crepitante şi umede buloase mici. Radiologic, în pulmoni se depistează focare cu infiltraţie şi atelectazie.

EVOLUŢIA infecţiei cu VSR este îndelungată. Complicaţiile cauzate de suprainfecţii bacteriene agravează prognosticul.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu adenoviroze şi alte infecţii respiratorii acute, cu pertussis şi micoplasmoză. În adenoviroze este tipică conjunctivita. În pertussis lipsesc semnele catarale, febra. Accesele de tuse spasmodică cu reprize se intensifică treptat, atingând maximele la sfarşitul săptămânii a doua, în leucogramă: leucocitoză, limfocitoză, VSH normală.

În micoplasmoză se constată, de regulă, pneumonia cu dispnee moderată, în sânge – neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC se realizează prin:

a) evidenţierea virusului sinciţial respirator în celulele nazofaringiene cu anticorpi fluorescenţi;
b) izolarea VSR pe culturi tisulare;
c) detectarea anticorpilor specifici în RFC şi de neutralizare;
d) AIE.

TRATAMENTUL este simptomatic şi igienodietetic ca şi în alte IRA. În formele severe la sugar (bronşiolită, pneumonie), tratamentul se face în secţii de terapie intensivă.

Sursa de infecţie este omul bolnav, mai rar purtătorii de VSR. Bolnavul este contagios 10-14 zile. Contagiozitatea este foarte mare (viroza poate cuprinde 90% din copiii mici ai unei colectivităţi).

Transmiterea se face pe cale aeriană, prin picături.

Receptivitatea, fiind foarte mare la sugari, este înlocuită treptat cu o rezistenţă comparativ mai mare (însă nu total protectoare) la copilul mare şi la adult.

Incidenţa sporită iarna în infecţia cu VSR se atestă şi primăvara. Cazuri sporadice pot fi anul întreg.

Imunitatea nu este completă şi nici durabilă, fapt ce explică posibilitatea de reinfecţii.

PATOGENIE. Poarta de intrare a infecţiei cu VSR o constituie mucoasele respiratorii superioare şi inferioare. VSR, replicându-se în celulele epiteliale ale mucoasei căilor respiratorii inferioare, îndeosebi în bronhiile mici şi în bronşiole, produce hiperplazia lor, formarea de simplaste şi celule pseudogigante, o secreţie abundentă densă, care obstruează lumenul bronhiilor mici şi bronşiolelor. În declanşarea crizelor de catar sufocant (respiraţie dificilă, astmoidă) o anumită importanţă are apariţia de anticorpi IgE ataşati de celulele epiteliale respiratorii infectate cu VSR. La aceşti copii s-au constatat cantităţi mari de IgE şi histamină în secreţiile nazofaringiene. Apar staze, atelectaze mici. Edemaţierea peretelui interalveolar are ca rezultat dereglarea schimbului de oxigen, se declanşează hipoxia. Plămânii sunt emfizematoţi, apare tahipnee şi tahicardie. Evoluţia infecţiei cu VSR depinde de gradul insuficienţei respiratorii şi de suprainfecţiile bacteriene. În formele severe la sugar se presupune că intervin şi mecanisme alergice (antigenul viral din tractul respirator reacţionează brutal cu anticorpii circulanţi proveniţi de la mamă).

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează 3-7 zile. Manifestările clinice ale bolii se dezvoltă consecutiv şi depind de vârsta copilului. La copiii de vârstă mai mare, infecţia cu VSR se manifestă cu catar acut al căilor respiratorii superioare, deseori fără febră sau cu subfebrilitate. Frecvent la fiecare al doilea bolnav de vârstă mică cu infecţia cu VSR se afectează şi bronhiile, declanşându-se bronşita acută. Simptomele clinice de bază în bronşită sunt: tusea uscată, chinuitoare, persistentă; dispneea predominant expiratorie, uneori cu accese de asfixie. Tegumentele sunt palide, faciesul edematos, sclerele injectate, secreţiile nazale discrete, mucoasele faringiene uşor hiperemiate sau neschimbate. În plămâni respiraţia e aspră, se percep raluri uscate diseminate şi umede. Boala durează 2-3 săptămâni.

La sugari, debutul bolii poate fi acut sau lent, cu febră şi obstrucţie nazală, strănut, tuse uscată. Starea copilului treptat se agravează, apare sclerită, paliditatea tegumentelor, secreţii neînsemnate nazale. Se constată o hiperemie uşoară a stâlpilor palatini şi a faringelui posterior. Pe parcurs apar simptome caracteristice afectării căilor respiratorii inferioare, se declanşează bronşiolita. Tusea apare în accese durabile şi se termină cu expectoraţii vâscoase şi consistente, dificile în eliminare. Uneori, accesele de tuse se asociază cu vomă, pofta scăzută de

Remediile patogenice, antiinflamatorii şi simptomatice includ:

- Oxigenoterapia, folosind cort cu oxigen şi aer umidifiat. Aspiraţia secreţiilor bronşice.Ventilaţia asistată este indicată în cazul în care progresează insuficienţa respiratorie, saturaţia oxigenului rămâne scăzută.
- Corticosteroizi administraţi prin inhalaţii sau prednisolon parenteral în doze 3-5 mg/kg/zi.
- Antivirale: ribavirină în aerosol în doze 5 mg/kg/zi timp de 6-12 ore până la 3 zile. interferon alfa (viferon) în supozitoare.
- Terapia de dezintoxicare – 20-50 ml/kg/zi (sol. ringer, sol. glucoză 10%, ş.a.) la necesitate.
- Inhalaţii alcaline. La indicaţii – bronholitice orale. În sindromul obstructiv se administrează bronholitice cu efect rapid – salbutamol, aminofilină 2,4%.

Antibioticele (amoxicilina, ampicilina, penicilina, cefalosporine gen. I-II) se prescriu în caz de asociere a sindromului obstructiv cu pneumonia. Formele medii şi uşoare se tratează la domiciliu cu medicaţii simptomatice. Sunt indicate mucolitice, antihistaminice, antipiretice.

Nu sunt indicate remedii sedative.

PROGNOSTICUL este favorabil, cu excepţia cazurilor grave complicate cu pneumonie la sugari şi nou-nascuţi.

PROFILAXIA specifică nu este elaborată. Persoanelor de contact li se recomandă interferon alfa-2 leucocitar intranazal.

INFECŢIA RESPIRATORIE CU MYCOPLASMA (CIM10:B96.0)

Infecţia respiratorie cu mycoplasma (IRM) este o infecţie antroponoză din grupa maladiilor căilor respiratorii superioare şi inferioare, frecvent cu declanşarea pneumoniei.

ISTORIC. Agentul cauzal al maladiei a fost izolat de savantul japonez Iton în 1944, de la copii bolnavi cu pneumonii cu forme atipice. Iniţial, a fost clasificat în grupul de viruşi şi numit agentul Iton. Din 1962, după studii suplimentare de cultivare pe medii artificiale de savantul R.Chanoch şi coautorii, este denumit Mycoplasma pneumoniae.

ETIOLOGIE. Mycoplasma pneumoniae (MP) aparţine familiei Mycoplasmotaceae, tipul Mycoplasma, clasa Mollicutes. Sunt cunoscute 80 de tipuri de mycoplasme. În patologia umană respiratorie şi extrarespiratorie, sunt implicate M. pneumoniae şi M. hominis. Mycoplasmele sunt microorganisme extrem de mici (în medie 150 nm), filtrabile, nu au perete celular, sunt gram-pozitive. Genomul este reprezentat de ADN dublu catenar. Spre deosebire de viruşi, se pot cultiva pe medii artificiale – agar îmbogăţit cu ser de animale şi extract de drojdie. Sunt sensibile la macrolide şi tetracicline, dar rezistente la betalactamine. Mycoplasmele se distrug rapid la acţiunea temperaturii ridicate, razelor ultraviolete şi a

dezinfectantelor. Unele specii de mycoplasme (M.hominis, M.ovale) pot produce infecţii persistente osoase, articulare, renale, hematologice la gazdele cu imunitate compromisă.

EPIDEMIOLOGIE. Infecţia respiratorie cu mycoplasma are o răspândire universală şi constituie 5-6% din toate IRA, 6-22% din pneumoniile acute comunitare. Evoluează sporadic sau endemic.

Sursa de infecţie este omul bolnav sau purtătorul de microbi. Bolnavul este contagios în medie 7-10 zile până la 20 de zile.

Calea de transmitere este aerogenă, prin contact direct cu bolnavul sau indirect prin contact cu obiecte recent contaminate.

Receptivitatea este generală. Mai frecvent se îmbolnăvesc elevii şi persoanele tinere. La copiii sub 5 ani, infecţia evoluează atipic şi incidenţa este mai mică. Persoanele mai afectate sunt: cei cu imunosupresie, cu afecţiuni sistemice limfoproliferative, cu sindromul Dawn, cu infecţia HIV şi SIDA.

Contagiozitatea nu este mare, dar infecţia poate fi cauza infecţiilor nosocomiale în staţionarele de diferit profil pentru copii.

Imunitatea postinfecţioasă durează 5-10 ani şi mai mult. Incidenţa sporită – în sezonul rece al anului.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. Poarta de intrare a mycoplasmei în organism o constituie epiteliul segmentelor superioare şi inferioare ale tractului respirator. Microbul se ataşează de receptorii glicoproteici ai mucoasei tractului respirator, rămânând extracelular în timpul infecţiei, dispuşi paralel cu cilii. Prin eliminarea de superoxidanţi, microbul blochează mecanismele clearance-ului mucociliar, apoi şi degradarea epiteliului căilor respiratorii, respectiv în bronhii şi ţesuturile adiacente. În continuare se afectează alveolele – prin îngroşarea pereţilor lor. În parenchimul pulmonar, reacţiile imuno-celulare decurg cu hipersensibilitate de tip lent, ceea ce stă la baza focarelor de necroză şi umplere a alveolelor cu exsudat şi lichid edematos-spumos, preponderent în zonele pericorneale. Hemoliza intravasculară provoacă afecţiuni microcirculatorii cu apariţia de erupţii hemoragice punctiforme pe tegumente, în ţesutul pulmonar şi cauzează pleurezie hemoragică. În formele grave apar afecţiuni diseminate în alte organe: meningoencefalită, artrită, hepatită, nefrită, anemie hemolitică, sindrom eruptiv. IRM poate evolua sub formă de IRA, laringită, pneumonie, frecvent asociindu-se cu infecţii bacteriene sau virale.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează de la câteva zile până la 30 de zile. Boala poate evolua în câteva forme clinice:

1. Infecţia căilor respiratorii superioare.
2. Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae.

INFECŢIA CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Se manifestă ca: rinofaringită, amigdalită, faringolaringită sau bronşită. La copii sindromul toxic este mai pronunţat. Sindromul respirator se manifestă prin rinoree, dureri la deglutiţie, voce răguşită, tuse uscată, frecventă, chinuitoare, în accese.

La examenul clinic se atestă conjunctivită, sclerită, limfoadenopatie cervicală şi submandibulară, hiperemie şi granulaţie a mucoasei orofaringiene, hipertrofia amigdalelor. Temperatura corpului e normală, dar subfebrilă. Bolnavul mai prezintă cefalee, slăbiciune generală. În pulmoni se determină raluri uscate. Maladia durează 1-2 săptămâni, uneori se poate complica cu otită sau sinuzită.

PNEUMONIA ACUTĂ CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE (PAMP)

Fiind ceea mai frecventă formă a infecţiei cu mycoplasma, realizează până la 15% din pneumoniile comunitare la orice vârstă, dar mai frecvent la vârsta de la 5 la 15 ani şi la nou-născut, la sugarul mic cu infectare intrauterină sau în travaliu. Pneumonia are **debut brusc**, primar în IRM sau la câteva zile de la debutul bolii. Iniţial, bolnavul prezintă cefalee, frisoane, anorexie, astenie, mialgii. Sindromul febril persistă uneori cu valori până la 39°C. Tusea frecvent este uscată, mai rar umedă, cu spută muco-purulentă, galben-verzuie.

În perioada de stare apar dureri toracice, disfagie, răguşeală, rareori artralgii, vome, diaree, erupţii cutanate (maculo-papuloase sau veziculare). Cefalee intensă. Paliditatea tegumentelor. Sclerită.

Examenul fizic al aparatului respirator nu este relevant. Dispneea, tahipneea şi cianoza nu sunt caracteristice (apar doar în formele severe). Auscultativ se atestă diminuarea murmurului vezicular, raluri bronşice uscate sau umede, pe sectoare delimitate, în aria afectată, unilateral, frecvent din dreapta (uneori date fizicale normale).

Examenul radiologic prezintă modificări mult mai extinse decât sugerează examenul clinic. Se determină opacităţi subsegmentare cu conţinut neclar, intensitate moderată, infiltrate reticulo-nodulare. Mai poate fi un aspect de pneumonie lobară, tipică, atelectază lamelară. La un sfert din bolnavi apar revărsări pleurale, placă pleurală. Evoluţia pneumoniei cu MP este favorabilă cu însănătoşire clinică în 2-3 săptămâni, iar radiologică – în 3-9 săptămâni.

COMPLICAŢIILE ÎN PAMP:

- pulmonare: abcese pulmonare, pleurezie, edem pulmanar acut, emfizem interstiţial, emfizem mediastinal, insuficienţă respiratorie ş.a;
- hematologice: anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică;
- neurologice: meningită, encefalită, mialgii, neurite, paralizia nervilor cranieni;
- cardiovasculare: miocardită, pericardită.

INFECŢIA CU MP CONGENITALĂ

Infectarea intrauterină cu mycoplasme poate să conducă la avort spontan sau moarte subită a copilului după naştere. În aşa cazuri, mycoplasma poate fi izolată din toate organele nou-născutului decedat. După datele A.B.Ţinzerling, formele generalizate de infecţie cu mycoplasma se înregistrează la 10-30% din născuţii decedaţi. Pentru infecţia congenitală cu mycoplasma sugerează şi naşterea prematură sau masa corporală mică la naştere, prezenţa pneumoniei, a icterului tegumentar, cefalohematomului, scleremiei la aceşti nou-născuţi. La unii copii născuţi prematur poate să apară sindromul hemoragic, iar la sfârşitul primei săptămâni de viaţă – meningoencefalita.

INFECŢIA CU MP LA NOU-NĂSCUŢI ŞI PREMATURI

Infectarea cu mycoplasme poate sa aibă loc în travaliu. Maladia la nou-născut are o evoluţie gravă cu două forme clinice: pneumoniae bilaterală sau/şi infecţie generalizată cu afectarea organelor parenchimatoase şi a SNC. Starea generală a copilului este gravă, dar temperatura corporală nu atinge valori mari. Frecvent se atestă hepatosplenomegalie, sindrom convulsiv, sindrom meningian, disfuncţie intestinală. Anemia, icterul tegumentar, sindromul hemoragic se determină frecvent la nou-născutul infectat. Evoluţia bolii este trenantă, ondulantă. În prezenţa infecţiilor asociate bacteriene sau virale sunt posibile cazuri letale.

DIAGNOSTIC.

Date clinice:

– subfebrilitate de durată cu debut treptat, tuse chinuitoare, semne catarale nepronunţate, consecutivitatea dezvoltării semnelor de afectare a sistemului respirator până la apariţia pneumoniei asimptomatice, „atipice". Examenul clinico-radiologic de pneumonie atipică primară.

Diagnostic etiologic:

– determinarea anticorpilor specifici antimycoplasma IgM şi IgG prin AIE; reacţia de hemaglutinare indirectă; tehnica radioimună;

– detectarea directă a ADN MP în secreţiile respiratorii şi în LCR prin PCR;

– date de laborator nespecifice: în hemoleucogramă – leucocitoză cu deviere spre stânga, limfopenie, VSH accelerată (până la 30-40 mm/oră).

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Infecţia cu mycoplasma necesită diferenţierea cu IRA îndeosebi cu adenoviroza, infecţia cu VRS, bronhopneumonia bacteriană, ornitoza.

Infecţia adenovirală se manifestă cu semne respiratorii pronunţate – eliminări nazale abundente, hiperplazie ganglionară, conjunctivită. Pneumonia în ADV este posibilă în asocierea unei infecţii bacteriene.

În infecţia cu VSR se atestă bronşiolita cu sindrom bronhoobstructiv manifest, ce nu se observă în IM.

Ornitoza se realizează după contactul cu porumbei, papagali, cu păsările de casă. Debutul bolii este acut, cu febră, semne de intoxicaţie pronunţate în lipsa

semnelor de catar respirator. Afectarea pulmonilor are loc la a 4-a – a 6-a zi de boală. În hemoleucogramă: leucopenie, normocitoză, VSH accelerată.

Pneumonia bacteriană poate afecta copii de toate vârstele, debutează brusc, cu evoluţie rapidă, febră şi frisoane, dureri toracice, tuse productivă, spută purulentă. Semnele fizicale în pulmoni sunt evidente, se atestă raluri crepitante mici, buloase: insuficienţă respiratorie, cianoza tegumentelor.

Radiologic: condensare masivă lobară sau segmentară, opacitate intensă.

TRATAMENTUL. Tratamentul formelor uşoare şi medii se va efectua în condiţii de ambulatoriu sau în staţionar. Tratamentul nemedicamentos include regimul, alimentaţia corespunzător vârstei şi aport de lichide (ceai, compot, sucuri de fructe, apă plată).

Tratamentul simptomatic relevă antipiretice, vitamine, bronhodilatatoare mucolitice şi antihistaminice la necesitate. În formele medii şi severe este indicat şi tratamentul cu antibiotice. Se recomandă macrolide: claritromicină, azitromicină, sumamed în doze de vârstă timp de 7-10 zile. Din sulfanilamide se utilizează cotrimoxazol. În formele severe cu sindrom toxic pronunţat sunt indicate: terapia de dezintoxicare (perfuzii intravenoase cu glucoză 10% şi ringer), deshidratare (furosemid), expectorante şi mucolitice (mucaltină, acetilcisteină ş.a.).

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Chimioprofilaxia este ineficientă. Se iau masuri generale de igienă, evitarea aglomerărilor.

INFECŢIILE CU VIRUŞI HERPETICI

Infecţia herpetică (IH) include un grup de maladii infecţioase produse de viruşi din familia herpesvirydae – viruşii Herpes simplex (VHS-1, VHS-2), virusul varicelozosterian (VVZ), virusul Epstein-Barr (EBV), citomegalovirusul (CMV), viruşii herpetici umani (VHU) – 6, 7, 8 etc. Viruşii nominalizaţi se clasifică în: α-herpesviruşi (VHS-1, VHS-2 şi VVZ); β-herpesviruşi (CMV, VHU6; VHU7) şi γ-herpesviruşi (EBV, VHU8) cu manifestări clinice de infecţie primară şi reactivare.

INFECŢIA CU VIRUSUL HERPES SIMPLEX (CIM:B. 00)

Infecţia herpetică (IH) cu VHS este o maladie cu un spectru clinic extins de manifestări clinice bucale, oftalmice, urogenitale, cutanate, ale sistemului nervos, viscerale, herpesul neonatal, forme generalizate, atipice.

Agentul cauzal (VHS) a fost izolat în 1920, iar în anul 1960 în Germania şi SUA au fost depistate două variante antigenice ale VHS – tipul 1 şi tipul 2. În anii '60-'70 ai secolului XX s-au conturat poziţiile-cheie ale epidemiologiei, clinicii şi mecanismele patogenetice ale infecţiei cu VHS, însă doar în anii '80 a fost sintetizat şi aplicat în practica medicală preparatul antiviral aciclovir, apreciat de către comunitatea internaţională prin Premiul Nobel.

IH are o răspândire extinsă, în special în ţările economic neavansate (peste 90% din populaţia adultă posedă anticorpi antiherpes către tipul 1, iar 73% – şi către tipul 2), cauzând importante prejudicii sănătăţii populaţiei, fiind şi un indice

indirect al deficitului imun. Mortalitatea cauzată de IH în lume, conform estimărilor OMS, se situează pe locul doi (15,8%) în grupul infecţiilor virale, cedând doar gripei (35,8%).

Infecţia cu VHS mai frecvent de tipul 1, de obicei, se produce în copilărie şi evoluează preponderent (în 90% din cazuri) asimptomatic. Doar la 1% din copii se înregistrează primoinfecţia herpetică (PIH) manifestată prin gingiostomatită herpetică, herpes labial, encefalită herpetică etc. Afecţiunile cu VHS-2 apar în adolescenţă, incidenţa lor crescând concomitent cu activitatea sexuală.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic VHS este un virus ADN, cu dimensiunile 120-150 nm, cu două variante antigenice: tipul I şi tipul II, puţin viabil în mediul ambiant. Virusul este alcătuit din 4 componente structurale: miezul constă dintr-o moleculă de ADN dublu – catenar, liniar, iar capsida este iaedrică – de 100-110 nm şi include 162 capsomere de forma unei prisme. VHS-1 este, în general, asociat cu infecţia orală, iar VHS-2 mai frecvent asociat cu infecţia genitală. Este necesar de a menţiona că ambele variante pot fi antrenate în herpesul genital.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie este omul bolnav şi purtătorul de virus (2,0-8,0% dintre persoanele clinic sănătoase elimină VHS-1 intermitent sau permanent). VHS-2 este prezent în secreţiile genitale la 0,3-5,0% dintre bărbaţi şi la 1,6-8,0% dintre femeile cu activitate sexuală. Perioada de contagiozitate este dificil de definit, luând în considerare trecerea infecţiei primare în infecţie cronică, latentă sau persistentă.

Transmiterea IH are loc pe cale aerogenă mai frecvent, prin contact direct, habitual, genital, orogenital, de asemenea poate fi transplacentară şi transfuzională. Pentru herpesul neonatal, transmiterea poate fi realizată prin pasaj transplacentar (85,0%), la trecerea prin filiera genitală (8,0 – 10,0%) sau prin contact cu persoanele înconjurătoare (inclusiv personalul medical) care suferă de herpes. Transplantul renal de asemenea reprezintă o cale reală de transmitere, peste 50% din persoanele recipiente dezvoltă maladia. Infecţia herpetică poate să apară şi ca maladie nosocomială, în special în maternităţi şi colectivităţi de copii, demonstrând o receptivitate universală.

IH dezvoltă o imunitate umorală, nesterilă, fără ca aceasta să ducă la eliminarea virusului din organism. Astfel, virusul herpetic persistă în formă integrală cu ADN celular în ganglionii trigeminali sau în ganglionii senzitivi paravertebrali toată viaţa. Reactivarea virusului cu recidive clinice e cauzată de boli febrile, traumatisme, stări de stres, răceală, insolaţie puternică, afecţiuni metabolice, radiaţie etc.

PATOGENIE ŞI PARTICULARITĂŢI IMUNOLOGICE. FENOMENUL DE LATENŢĂ VIRALĂ

În majoritatea cazurilor, infectarea primară evoluează asimptomatic, doar 10-15% dintre copii manifestă tabloul clinic de PIH.VHS pătrunde prin mucoasa buco-faringiană sau genitală, multiplicându-se la poarta de intrare. Uneori, în caz de apărare imunitară nespecifică inadaptată, încărcătură virală abundentă sau tulpină virală foarte virulentă, VHS depăşeşte ganglionul senzitiv, producând afectări

viscerale – hepatită, encefalită, pneumonie (la gravide, la persoane imunodeprimate) sau diseminări hematogene cu afectări multiviscerale – forme generalizate (la nou-născuţi). Spre finele episodului de PIH, unii virioni migrează centripet în lungul axonilor căilor senzitive până la nucleul neuronului senzitiv primar (Gasser al trigemenului pentru VHS-1 sau sacrali pentru VHS-2), unde se multiplică încă 6-8 zile, după care se instalează latenţa virală, ceea ce corespunde perioadelor de remisiune clinică.

Fenomenul de **latenţă virală** (LV) se caracterizează prin stoparea ciclului de replicare virală, cu persistenţă în starea latentă a VHS în ganglionii nervoşi senzitivi, care inervează zonele cutanate, la nivelul cărora a avut loc PIH. În această stare, virusul se află la adăpost de răspunsul imun al gazdei şi de acţiunea preparatelor antivirale.

În unele cazuri (febră, oboseală, traumatisme, insolaţii, suprarăciri, stres, menstruaţie, stări de imunodepresie dobândite), virusul latent se reactivează, devenind virulent şi contagios, migrează centrifug pe traseul axonilor senzitivi către celulele cutaneomucoase respective. Au loc inflamarea şi distrucţia celulelor cu apariţia unei RH simptomatice, care se caracterizează prin afectarea aceloraşi zone ale corpului, cu o evoluţie clinică mai puţin pronunţată decât PIH.

În patogenia herpesului recidivant are o deosebită importanţă imunosupresia. S-a constatat că pacienţii cu infecţie herpetică recidivantă prezintă insuficienţe ale mecanismelor imunologice de protecţie, care sunt cauzate de proprietatea unică a herpesviruşilor în replicare de a bloca HLA receptorii şi conduc la dereglarea genezei de anticorpi, γ-interferon, T-limfocite citotoxice CD8.

MORFOPATOLOGIE. IH se caracterizează prin degenerescenţă nucleară, infiltraţie cu mononucleare, celule gigante multinucleare, rareori (în encefalite, hepatite, pneumonii) – inflamaţie perivasculară cu necroze hemoragice.

Răspunsul imun constă din: răspuns imediat nespecific (primele 4 ore) reprezentat de celulele Natural Killer, răspuns precoce (primele 92 de ore) – interferon α şi β şi răspuns imun tardiv, specific anti VHS-1 şi 2 (umoral şi celular). Răspunsul imun umoral constă în apariţia de anticorpi specifici IgM (după a 7-a zi a bolii) şi IgG (după a 15-a zi a bolii), care vor proteja organismul de noi viremii cu acelaşi virus, dar nu vor putea lichida latenţa virală şi reactivările virale. Răspunsul imun celular reprezintă baza imunităţii antiherpetice şi constă în distrugerea celulelor infectate sub acţiunea limfocitelor T citotoxice şi a celulelor Natural Killer. Iniţial, macrofagele, monocitele fagocitează VHS, prezentând antigenii virali spre limfocitele T (LT), care le vor recunoaşte, se vor sensibiliza şi se vor activa, pornind spre o proliferare şi diferenţiere. Se vor produce LT efectoare (citotoxice şi producătoare de limfokine) şi LT cu memorie. LT acivate au acţiuni citotoxice; „helper" – de stimulare a B-limfocitelor în vederea sintezei de anticorpi specifici; secreţie de limfokine cu acţiune antivirală, dintre care cea mai importantă este γ-interferonul; şi participare la reacţia inflamatorie locală. Un rol important în răspunsul imun celular anti VHS li se atribuie interleukinelor 1 şi 2, interferonului α, β şi γ.

CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE

Conform etiologiei:

1. IH cu VHS tip 1
2. IH cu VHS tip 2

Conform evoluţiei clinice:

1. Primoinfecţie herpetică
2. Recurenţă (reactivare) herpetică
3. Infecţie herpetică latentă

Conform localizării:

1. IH cu manifestări mucocutanate
2. IH cu manifestări urogenitale
3. IH cu afectarea căilor respiratorii superioare (IRA)
4. IH cu manifestări oftalmice (oftalmoherpes)
5. IH cu manifestări neurologice
6. IH cu afectări viscerale
7. IH generalizată
8. IH neonatală

IH cu manifestări mucocutanate

A. Forme clinice în funcţie de localizare:

- gingivostomatită herpetică;
- herpes labial;
- herpes perioronazal;
- herpes temporal;
- herpes gluteal;
- rinită herpetică.

B. Forme rare:

- eczema herpetică Kaposi-Juliusberg (sinonime: pustuloza varioliformă, sindromul Kaposi);
- eritem polimorf asociat herpesului;
- panariţiu herpetic (herpesul digital) şi palmar;
- herpes gladiatorum.

C. Conform evoluţiei:

- Tipice
- Atipice:
  - hemoragică;
  - hemoragico-necrotică;
  - zosteriformă;
  - edematoasă;
  - abortivă;
  - diseminată;
  - migrantă.

Conform severităţii:

1. Uşoare
2. Medii
3. Severe

IH cu VHS-1 afectează mai frecvent partea superioară a corpului (faţă, gât, trunchi, până la fese), însă este implicat şi în 10-30% din localizările genitale.

IH cu VHS-2 afectează, de regulă, zonele genitale (organele genitale, uretra, regiunea perianală) şi determină infecţiile herpetice ale nou-născutului, dar poate condiţiona şi leziuni extragenitale.

Primoinfecţia herpetică (PIH) este reprezentată de leziunile apărute în urma primului contact cu VHS-1 sau 2 al unei persoane care nu posedă anticorpi anti-VHS-1 sau 2.

Reactivările herpetice (RH) sunt manifestările clinice ale IH (la 1-2% din pacienţi cu anticorpi către **VHS**-1 şi 50-90% cu **VHS**-2), care apar sub acţiunea unor factori declanşatori şi au aceeaşi localizare, însă sunt mai puţin severe.

Infecţia herpetică latentă este determinată de absenţa manifestărilor clinice cu latenţa virusului în ganglionii nervoşi senzitivi respectivi.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie este de 2-26 de zile (în medie 6-10 zile). Indiferent de localizare, **herpesul cutanat tipic** se manifestă iniţial ca o maculă congestionată de marimea unui bob de linte, care este precedată cu câteva ore de senzaţii de usturime, înţepătură, arsuri şi prurit. În câteva ore, această mică pată roşie se transformă într-o veziculă având bază eritematoasă, perlată, cu un conţinut lichid iniţial clar, care repede devine tulbure. Veziculele sunt grupate în buchete, superficiale şi fragile, se decapitează rapid, fiind înlocuite cu cruste. Crusta va cădea fără a lăsa cicatrice. În perioada de formare a veziculei, apare durerea locală, însoţită de adenopatie regională.

Eruptia herpetică pe mucoase evoluează asemănător, însa fără formarea crustelor: veziculele se sparg rapid şi lasă o ulceraţie, care se infectează cu alţi microbi şi uneori se acoperă cu membrane false. Apariţia herpesului imprimă bolnavului o stare de indispoziţie generală, astenie, somnolenţă, cefalee, insomnie, agitaţie, nervozitate, scăderea poftei de mâncare, uneori greţuri, diaree ori constipaţie, febră, frisoane, mialgii spinale accentuate la extensia capului. Toate aceste simptome, în caz de evoluţie favorabilă, cedează în 3-5 zile de la debut. Astfel, procesul herpetic tipic durează 7-14 zile, în evoluţia sa urmând 4 etape: eritem, veziculă, crustă, convalescenţă (de detaşare a crustelor).

Forma hemoragică. În fond, se deosebeşte de cea tipică doar prin caracterul hemoragic al lichidului vezicular şi, respectiv, prin culoarea întunecată a crustelor. Uneori, această formă pe parcurs se manifestă prin necroze şi formare de cruste groase, cicatrizante.

Forma hemoragico-necrotică. Se întâlneşte foarte rar, în special la imunodeprimaţi (pacienţi cu SIDA, neoplazii, leucemii, limfoame, chimioterapii etc.) şi se

caracterizează prin erupţie de vezicule hemoragico-necrotice extinse, în buchete, pe fundal edematos-hiperemiat al pielii, uneori în locuri caracteristice pentru Herpes zoster (de a menţiona absenţa sindromului dolor). Pe parcurs, veziculele se necrozează, procesul finalizându-se cu formarea de cicatrice timp de 14-16 zile.

Forma edematoasă. Poate fi întâlnită în cazul recidivelor herpesului în locurile bogate în ţesut adipos subcutanat lax (buze, zona periorbitală, vulva) şi se manifestă printr-un proces edematos în locurile sus-numite fără erupţii tipice.

Recidivele herpesului apar, de obicei, pe aceleaşi sectoare ale pielii şi/sau mucoaselor. Uneori, erupţiile tipice pot apărea simultan pe diverse porţiuni ale corpului (**forma diseminată**) sau fiecare RH nouă are o altă localizare (**forma migrantă**).

Forma abortivă se caracterizează prin stoparea procesului herpetic la etapa de eritem şi edem, cu senzaţii de usturime şi prurit, fără formare de vezicule. Este o formă uşoară, mai caracteristică pentru RH.

Herpesul zosteriform poate fi confundat cu Herpes zoster, se manifestă prin apariţia de erupţii herpetice tipice în zona de proiecţie a unui nerv (pe membre, trunchi, faţă), care sunt însoţite de dureri de tip nevralgic şi semne toxice generale. Un semn distinctiv între herpesul simplex zosteriform şi herpesul zoster este absenţa nevralgiei postherpetice (durerii cronice postzosteriene) în perioada latentă.

Gingivostomatita herpetică. Afectează, de obicei, copii în vârstă de 1-4 ani, în perioada de apariţie a dinţilor sau după manipulaţii stomatologice (PIH), uneori se depistează la tineri în perioada pubertară şi la adulţi după extragere de dinţi (RH). Debutul maladiei este acut, cu febră de 38-39°C, alterarea stării generale, disfagie, greţuri. Din primele zile se constată stomatită veziculoasă, ulterior aftoasă. Mucoasa este hiperemiată, edemaţiată, cu multiple vezicule, localizate pe mucoasa jugală, palatină, gingivală, lingurală, amigdaliană, deseori şi pe buze, menton şi perioronazal. Veziculele ulcerează rapid, ulceraţiile se acoperă cu depozit cenuşiu, sunt însoţite de dureri intense, hipersalivare, halenă fetidă, tulburări de masticaţie, adenopatie submandibulară şi laterocervicală. Leziunile herpetice se pot suprainfecta şi cu levuri, determinând în continuare aspect clinic de stomatită levurică. Evoluţia este favorabilă, însănătoşirea survine în 8-15 zile. În unele cazuri, leziunile herpetice pot fi răspândite prin autoinoculare pe faţă, gât, torace; la copiii care sug degetul se poate dezvolta panariţiu herpetic.

Herpesul labial şi perioronazal. Mai frecvent este o manifestare a RH. Iniţial, maladia se manifestă prin prurit, arsură sau senzaţie de tensiune şi căldură la locul pe care va apărea herpesul (la nivelul buzelor şi perioronazal) pe parcursul a câteva ore. Urmează stadiul eruptiv cu o maculă eritematoasă, congestivă, pe care se reliefează curând elemente papuloase, ce se transformă rapid în vezicule dispuse în buchet cu conţinut lichidian limpede. Tabloul clinic poate fi însoţit de adenopatie regională şi temperatură subfebrilă. Pe parcurs, conţinutul veziculelor se tulbură, urmând stadiul de cruste serosangvine superficiale, care după îndepăr-

tare, peste 7-10 zile de la debutul erupţiei, lasă o maculă pigmentată. Se consideră că 7% din populaţia umană prezintă mai mult de două episoade de herpes labial pe an. Uneori IH poate afecta diferite porţiuni ale feţei – obrajii, regiunea mentonului, frunţii, pleoapele; pavilioanele urechilor, regiunea gluteală – manifestările clinice având trăsături similare celor descrise mai sus.

Rinita herpetică. Se caracterizează prin erupţie de vezicule herpetice grupate pe mucoasa nazală şi pe tegumentele perinazale, rinoree. Se constată febră, adenopatie laterocervicală. Evoluţia este spontan favorabilă către vindecare în 7-10 zile. Diagnosticul şi tratamentul sunt similare celor din herpesul labial şi perioronazal.

Eczema herpetică Kapoşi-Juliusberg (sinonime: pustuloza varioliformă, sindromul Kapoşi) reprezintă o formă severă, mai rar întâlnită a IH, în care letalitatea atingea 40% până la aplicarea în practica medicală a aciclovirului. Poate evolua ca PIH (la sugarii care suferă de dermatită atopică) sau RH (la adolescenţi sau adulţi imunodeprimaţi cu diverse dermatoze sau arsuri extinse).

Eczema herpetică la sugari se manifestă pe fundal de acutizare a dermatitei atopice prin febră înaltă (39-40°C), sindrom toxic general pronunţat, limfoadenopatie, leziuni cutanate iniţial veziculoase, asemănătoare celor din varicelă, care însă sunt grupate şi au evoluţie pustulo-hemoragică. Elementele cutanate se localizează iniţial în locurile afectate de eczemă atopică (mai frecvent pe faţă), au tendinţă spre confluare, formând zone erozive extinse, la periferiile cărora pot apărea elemente eruptive noi. Pe parcurs, eroziunile se acoperă cu cruste sero-hemoragice sau sero-purulente, după detaşarea cărora rămân pete hipo- sau hiperpigmentate, rareori – cicatrice superficiale. În formele severe se afectează şi mucoasa bucală, oculară (conjunctiva, corneea – fotofobie, lăcrimare, edem palpebral pronunţat), otite, apar diseminări pluriviscerale (hepatite, pneumonii), necroze suprarenale, şoc, meningism. Prognosticul în general este favorabil, afectările pluriviscerale îl agravează mult. Durata maladiei este de 2-6 săptămâni.

Eczema herpetică la adolescenţi sau adulţi (prin RH) se maifestă la pacienţii afectaţi de dermatoze sau arsuri însoţite de suprafeţe erozive extinse. Veziculele herpetice, de obicei unice, uneori grupate, apar la periferiile suprafeţelor erozive, au tendinţă spre confluare, uneori rămân neobservate. Starea generală a pacientului în această formă este puţin alterată, uneori se apreciază subfebrilitate, limfoadenopatie, mai rar – cefalee. Prognosticul este favorabil, durata maladiei este de 10-14 zile, afectări pluriviscerale nu se înregistrează.

Complicaţiile eczemei herpetice sunt rare, se pot produce suprainfecţii cu Staphylococcus aureus sau Streptococcus pyogenes, inclusiv generalizate cu sfârşit letal.

Eritemul polimorf asociat herpesului este precedat cu 2-10 zile de un episod de IH (herpes labial, genital etc.) recidivantă. Maladia debutează cu fenomene toxice generale (cefalee, febră) după care mai frecvent pe pielea feţei, membrelor superioare apar erupţii polimorfe (elemente eritematos-papuloase pe bază edemată

cu dimensiuni de 4-15 mm în diametru, de culoare roşie aprinsă cu nuanţă cianotică, centrul înfundat („ombilicat") şi cu tendinţă spre extindere. În cazuri severe, apar şi erupţii urticariene şi/sau buloase extinse. Erupţiile afectează simetric tot corpul, leziunile palmelor şi tălpilor sunt frecvente, pot fi afectate şi pavilioanele urechilor. Există o tendinţă notabilă către fotodistribuţia leziunilor pielii. În funcţie de severitatea bolii şi gradul de afectare a mucoaselor, EP se clasifică în EP minoră şi majoră. EM majoră este o formă clinică mai gravă şi durabilă, în mod obişnuit durează 5-6 săptămâni, ce caracterizează leziunile îndelungate ale pielii şi mucoaselor, fiind asociată în 5-10% din cazuri cu sfârşit letal.

Panariţiul herpetic (herpesul digital) şi herpesul palmar. Este una dintre cele mai rar întâlnite forme clinice ale herpesului, care poate evolua atât prin PI, cât şi prin RH. Apare mai frecvent la copiii cu stomatită herpetică (PH), care îşi sug degetele (autoinoculare), la persoanele tinere (20-30 de ani) – personal medical (stomatologi, asistente medicale), care vin în contact cu leziunile sau secreţiile infectate ale pacienţilor; este posibilă apariţia RH digitale sau palmare la frizeri, croitori, pescari, în locurile de microtraumatizare permanentă a sectoarelor palmare (RH). Maladia se manifestă prin apariţia erupţiilor veziculare pe degete, tegumentele periunghiale, palme. Fiind mai puţin vizibile, uneori mascate de un edem inflamator şi hiperemie dureroasă, veziculele pot conflua (sau sunt multicamerale), conţinutul lor repede se tulbură, realizând bule mari, uneori cu conţinut hemoragic. Este necesar de a menţiona că regresarea erupţiilor deseori decurge fără stadiul de cruste. Herpesul digital este însoţit frecvent de limfadenită şi limfangită, nevralgii. Infectarea conţinutului vezicular cu stafilococ auriu modifică tabloul clinic, mimând un panariţiu stafilococic.

Herpesul gladiatorum (herpesul luptătorilor). Reprezintă o formă rară a IH (prin PH sau RH), posibilă la persoanele care practică sporturi de contact (rugby, trântă etc). Au fost înregistrate erupţii epidemice în timpul competiţiilor sportive, frecvenţa acestei forme clinice estimându-se la 2,6-7,6% dintre sportivi şi crescând odată cu durata practicării acestui sport. Erupţiile herpetice (veziculele grupate) sunt localizate pe porţiunile corpului care vin în contact direct (violent) în timpul luptelor – mai frecvent afectându-se faţa (70%), membrele, trunchiul. În cazul localizării faciale a herpesului gladiatorum, prin autoinoculare este posibilă afectarea pleoapelor, sclerelor, corneei. Evoluţia clinică este similară formelor cutanate ale IH, semnele toxice generale şi limfoadenopatia fiind mai pronunţate pe parcursul PH decât în RH. În circa 1/4 din cazuri, herpesul gladiatorum în condiţii similare va recidiva.

IH cu afectarea căilor respiratorii superioare

Primoinfecţia cu HSV tip1 la copii şi adolescenţi foarte des are tablou clinic de IRA. Frecvenţa acestei forme clinice este subestimată, ultima fiind deseori confundată cu herpangina (în infecţia cu viruşii Coxsackie A şi B. În cazuri rare (contacte orogenitale), primoinfecţia cu HSV tip 2 de asemenea poate debuta prin tonzilofaringită herpetică, dar asociată clinic cu herpes genital. Maladia debutează

acut, cu febră 38-39°C, cefalee, alterarea stării generale, inapetență. Se constată odinofagie și disfagie importante. Obiectiv se depistează angină sau faringită herpetică, mucoasa orofaringelui este hiperemiată, cu vezicule, care se erodează rapid, formând ulcerații localizate la nivelul faringelui posterior, pe amigdale, pilieri și palat, se constată adenopatii laterocervicale. În circa 10% din cazuri veziculele herpetice pot fi depistate și pe mucoasa orolabială. Pe parcurs ultimele se pot acoperi cu depozit cenușiu. Evoluția este favorabilă, însănătoșirea survine în 8-15 zile.

IH cu manifestări neurologice

Spectrul clinic al infecției herpetice a sistemului nervos cuprinde preponderent următoarele manifestări:

- encefalită acută;
- meningită limfocitară benignă recurentă;
- nevrită facială acută;
- mielită transversă ascendentă;
- mononevrită periferică senzitivă.

Encefalita (meningoencefalita) herpetică (EH) ocupă un loc deosebit în multitudinea de forme clinice ale infecției herpetice, fapt condiționat de severitatea maladiei, decesele frecvente și consecințele grave asociate acestei forme clinice la copii și adulți. În funcție de vârstă, se determină câteva variante de evoluție a EH la copii.

Particularități clinice ale EH la nou-născuți

Boala se dezvoltă pe parcursul primelor 1- 4 săptămâni ale vieții, iar în caz de IH generalizată – în primele 7-10 zile după naștere.

Infectarea intrauterină în trimestrul I al gravidității are drept rezultat malformații ale fătului sau avort spontan. Infectarea fătului în trimestrele II-III ale sarcinii poate produce forme manifeste ale herpesului la nou-născut – generalizate sau locale (ale SNC, al ochilor, pielii, mucoasei bucale) și portaj latent. Astfel de pacienți se nasc prematuri, în hipoxie, cu semne de inhibiție a SNC: apatie, copiii sug slab, activitate spontană musculară diminuată, hipotonie musculară, hiporeflexie. În cazul în care procesul infecțios se finalizează intrauterin, sindromul general-infecțios la naștere este absent, parametrii clinico-biochimici ai sângelui și licvorului sunt normali. În sângele mamei și nou-născutului se apreciază anticorpi anti HSV IgM și IgG. În catamneză – peste 10-24 de luni, se apreciază retard mental, deficit motor, tetrapareze și paralizii de nervi cranieni, epilepsie.

Infectarea intranatală cu evoluție spre EH – maladia are debut acut, la a 14-a – a 21-a zi de viață, cu febră, convulsii generalizate la 60-80% dintre nou-născuți cu alterarea conștiinței (în 1 – a 3-a zi a bolii). La prematuri, EH se caracterizează prin debut subacut, subfebrilitate, hipotonie musculară, tremor, obnubilare, temperatura corpului normală sau subnormală.

În funcție de termenele de dezvoltare a EH (Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В., Москва, 2004), se disting două tipuri de evoluție a EH la nou-născuți:

EH neonatală precoce – cu debut în primele 7 zile de viaţă se caracterizează prin progresia rapidă a semnelor neurologice din primele ore de boală cu tulburări de conştiinţă până la comă, convulsii generalizate (la 50% din pacienţi). Semne de focar se depisteză începând cu a 14-a – a 21-a zi a bolii. La circa o jumătate din pacienţi se depistează şi manifestări herpetice viscerale (afectarea ficatului, pulmonilor). Este necesar de a menţiona absenţa sindromului toxiinfecţios şi a manifestărilor herpetice muco-cutanate.

EH neonatală tardivă se manifestă la a 14-a – a 28-a zi de viaţă prin debut acut, cu febră şi semne toxice generale. La majoritatea pacienţilor în anamneză, cu 1-2 săptămâni înainte de îmbolnăvirea în cauză, se menţionează erupţii herpetice pe cap sau pe partea superioară a trunchiului. Pe parcurs, la a 2-a – a 4-a zi a bolii la copii apar convulsii generalizate (la 2/3) sau de hemitip (la 1/3) şi tulburări de conştiinţă până la comă (la 2/3) sau obnubilare (la 1/3 pacienţi). Manifestări herpetice generalizate sau viscerale nu se apreciază.

Particularităţi clinice ale EH la sugari (2-12 luni) – în anamneză în 35% din cazuri se menţionează manifestări herpetice mucocutanate (gingivostomatită), herpes oftalmic sau contact cu rude apropiate cu recădere manifestă de IH. Mai rar maladia debutează pe fundal de stomatită aftoasă sau herpes oftalmic. Debutul bolii este acut, în jumătate din cazuri – cu generalizarea infecţiei. Se apreciază semne toxice generale, febră, la a 3-a – a 6-a zi a bolii – convulsii şi tulburări de conştiinţă până la comă, decorticare, decerebrare, insuficienţă respiratorie şi poliorganică. Semnele de focar cerebral la copii apar mai târziu, oglindind prematuritatea funcţională şi organică a sistemului nervos central. Sechele: agnozie parţială sau totală, hemi- şi tetrapareze, ataxie, tulburări comportamentale, accese epileptice.

La copii mai mari de 1 an, EH se caracterizează prin predominarea formelor focale asupra celor difuze, ceea ce este condiţionat de reactivarea infecţiei herpetice latente şi de pătrunderea HSV în encefal retroaxonal prin ganglionii senzoriali ai nervilor trigemeni, olfactiv, vag, ocular sau oculomotor. Perioada de incubaţie este de 2-26 de zile. Cu 1-2 săptămâni înainte de debut – sindrom respirator. Debutul maladiei este acut, cu febră 38-40°C, la 15-25% din pacienţi se apreciază crupţii herpetice mucocutanate (gingivostomatită, herpes oronazal, auricular etc.), cefalee progresivă, vome, tulburări de conştiinţă până la comă, convulsii repetate generalizate, edem cerebral, anizocorie, hemipareză. Urmează faza de stare a EH, caracterizată prin tulburări de conştiinţă de la obnubilare până la comă, convulsii repetate până la epistatus şi dereglări ale funcţiilor vitale. Semne neurologice de focar – hemi- şi tetrapareze, hiperchinezii; agnozie, apraxie, afazie; semne meningiene nepronunţate şi nepermanente. Sechele – gradul deficitului neurologic variază: tulburări motorii locale, sindrom epileptic, dereglări intelectuale şi psihice severe.

Astfel, evoluţia infecţiei cu HSV corelează cu vârsta copiilor, fiind condiţionată de particularităţile persistenţei virusilor şi reacţiile imune specifice şi nespecifice ale gazdei, în consecinţă determinându-se două variante de evoluţie a infecţiei cu HSV la copii:

Varianta I – în caz de infectare intrauterină, intranatală şi postnatală precoce, în special la prematuri se declanşează infecţie herpetică generalizată cu afectarea SNC şi a altor sisteme, mai rar are loc afectarea izolată a SNC.

Varianta II – infectarea cu HSV a copiilor mai mari de 3 ani mai frecvent conduce spre persistenţa latentă a virusului în ganglionii senzoriali şi declanşarea encefalitei prin activarea virusului latent şi răspândirea lui spre SNC pe căi neurogene. În acest caz, EH se caracterizează prin afectarea focală a encefalului. Formele generalizate sunt rare.

Diagnosticul encefalitei herpetice. Date clinice (debut acut, precedat de un sindrom de catar respirator, sindrom meningian nepermanent, sindrom encefalic cu tulburări de conştiinţă, sindrom convulsiv) în corelaţie cu **investigaţii complementare**:

– ***Investigaţii virusologice***: izolarea şi identificarea virusului herpetic, antigenilor lui sau ADN-ului viral în LCR şi sânge prin metode virusologice clasice (evidenţierea VHS în culturi celulare), imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali (policlonali) şi tehnici PCR.

– ***Metode serologice*** – aprecierea şi evaluarea anticorpilor anti VHS IgM şi IgG în ser şi LCR, valoarea titrelor lor în dinamică (sunt importante fiind apreciate în raport cu rezultatele investigaţiilor virusologice).

– ***Metode imunologice:*** aprecierea imunităţii tisulare (limfocitele T-CD4 şi CD8; interferonul seric, α -şi γ- interferoanele, capacitatea leucocitelor şi limfocitelor de a produce interferoni, factorului de necroză tumoral, interleukinele, citokinele etc.).

– ***Hemoleucograma:*** leucocitoză până la 20×10^9/l cu devierea formulei leucocitare spre stânga, creştere uşoară/moderată a VSH-lui.

– ***Analiza lichidului cefalorahidian (LCR)*** poate fi nemodificată în decurs de 3-5 zile de la debutul maladiei sau relevă o pleiocitoză limfocitară moderată ($20\text{-}500\cdot10^6$/l), hiperproteinorahie (1,5-2,0 g/l).

– ***Electroencefalografia.***

– ***Tomografia computerizată cerebrală (CT).***

– ***Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) cerebrală.***

Diagnosticul diferenţial se face cu meningita tuberculoasă atipică, encefalita varicelozosteriană, alte encefalite (meningoencefalite) seroase virale sau bacteriene, traumatisme craniocerebrale, tumori cerebrale etc.

Prognosticul în EH este incert, fiind condiţionat de starea de conştiinţă (coma este un factor mare de prognostic nefavorabil – în cazurile cu comă, mortalitatea este de 70-80%, în absenţa comei – 30%); de precocitatea diagnosticului şi tratamentului. 50% din supravieţuitori vor rămâne cu sechele neurologice grave. Luând în considerare severitatea maladiei şi faptul că numai un diagnostic şi un tratament precoce cu aciclovir pot ameliora prognosticul, se impune iniţierea tratamentului cu aciclovir la cea mai mică suspiciune.

Tratamentul EH. ***Tratamentul etiologic*** este foarte important să se înceapă cât mai timpuriu, chiar şi atunci când diagnosticul este stabilit doar în baza datelor

clinice. Inițierea tratamentului cu aciclovir (AV) în primele 4 zile de la debutul encefalitei va favoriza o creștere a ratei de supraviețuire de la 72% la 92%.

Aciclovirul se administrează în doză de 30-45 mg/kg/24 de ore în 3 prize i.v. lent, în soluție izotonică de clorură de sodiu, timp de 10-14 zile. În cazul administrării precoce (până la comă) a aciclovirului, doza este de 30 mg/kg/24 de ore, timp de 10-14 zile. În cazul inițierii tratamentului copilului în stare de comă – 45-60 mg/kg/24 de ore timp de 14-21 de zile.

Doza mică de AV, durata tratamentului mai mică de 14 zile, tratamentul îndelungat cu corticosteroizi pot favoriza recidivarea EH peste 14 zile–3 luni de la finisarea tratamentului cu aciclovir. Tratamentul repetat cu AV i.v. poate fi eficient, dar prognosticul neurologic se va agrava.

Pentru sporirea eficacității terapiei antivirale, se recomandă terapie combinată:

a) aciclovir + imunoglobulină polivalentă de uz endovenos (pentaglobină, santoglobină, – 5 ml/kg/24 de ore timp de 3 zile zilnic sau peste o zi nr. 3, de a repeta peste o săptămână);

b) aciclovir + alfa-interferon (viferon 150 000, 500 000 sau 1000 000 UA de două ori pe zi 10 zile, în supozitoare de a repeta peste 10 zile).

Combaterea edemului cerebral în faza acută se face prin administrare de diuretice osmotice (manitol 20% în doză la copii de 0,25-0,5 g/kg la o priză și corticosteroizi (dexametazon sau dexazon la copii – 0,5-1,0 mg/kg/24 de ore) timp de 6-8 zile. Se vor aplica perfuzii endovenoase cu soluții de albumină 10-20% câte 5-10 ml/kg/24 de ore sau plasmă și furosemid (1-2 mg/kg/24 de ore).

Jugularea și prevenirea acceselor convulsive se vor obține prin administrare de anticonvulsive (diazepam, fenobarbital etc.), în funcție de manifestările clinice și electroencefalografice ale lor.

Se vor administra ***antiagregante*** – trental, curantil, mai târziu – piracetam, solcoseril, fenobarbital, diacarb.

În perioada de convalescență sunt indicate proceduri fizioterapice, masajul curativ, acupunctura.

IH CU AFECTĂRI VISCERALE. Afectările viscerale apar în urma viremiilor, de obicei, la pacienți imunocompromiși, gravide și se manifestă prin esofagită herpetică, pneumonie herpetică, hepatită herpetică, uneori afectarea suprarenalelor, intestinelor, pancreasului.

Esofagita herpetică este o formă mai rar întâlnită a PIH cu VHS-1 tip 1, uneori apare concomitent cu gingiostomatita herpetică și se manifestă clinic prin odinofagie. Esofagita herpetică reprezintă o complicație frecventă la pacienți imunocompromiși, dar posibilă și la pacienții imunocompetenți. Cele mai multe cazuri etiologic sunt provocate de VHS-1, afectarea are loc prin primoinfecție. La imunocompetenți, maladia are o evoluție favorabilă, tratamentul poate fi simptomatic. VHS mai rar (4–16%) decât cytomegalovirusul (40%) poate fi cauza esofagitei la pacienții cu HIV și SIDA. Diagnosticul poate fi confirmat prin examenul citologic și virusologic al bioptatului. Tratamentul: AV endovenos (15 mg/kg/24

de ore) la pacienţi imunocompromişi. Se consideră că esofagita herpetică la imunocompetenţi este receptivă la AV per os în doză de 800 mg de 3 ori pe zi.

IH generalizată. Este o formă foarte rar întâlnită a IH recidivante (RH), care are multe trăsături comune cu IH cu afectări viscerale, se întâlneşte la nou-născuţi şi la pacienţii cu HIV şi SIDA.

HERPESUL NEONATAL (HN) este provocat mai frecvent de VHS-2, realizat pe cale verticală (herpes genital la mamă, primoinfecţie sau reactivare, fiind influenţat şi de unele particularităţi ale sistemului imun al gravidei). Se consideră că până la 1% din gravide excretă asimptomatic şi intermitent VHS-2 prin secreţiile genitale, iar HN în majoritatea cazurilor este transmis vertical de la mamele asimptomatice. Infectarea antenatală precoce conduce la moartea fătului sau la vicii incompatibile cu viaţa. Infectarea în termene mai tardive se realizează uneori prin primoinfecţie herpetică – herpes neonatal, care este întotdeauna simptomatic din cauza imaturităţii sistemului imun şi se manifestă prin trei forme clinice:

1) forma clinică cu afectarea pielii, ochilor şi gurii;
2) forma clinică cu afectarea SNC;
3) herpesul diseminat neonatal – 20% din toate cazurile de HN.

Forma clinică cu afectarea pielii, ochilor şi gurii este cea mai frecventă, primele semne clinice apar la a 2-a – a 7-a zi de viaţă, uneori fiind prezente chiar la naştere. Se manifestă prin vezicule herpetice localizate la nivelul pielii, ochilor şi gurii (gingivostomatită, faringită, conjunctivită, keratoconjunctivită) şi în zonele cutanate traumatizate cu forceps etc. Veziculele se ulcerează rapid, în formele severe pot apărea bule, pustule sau leziuni necrohemoragice diseminate. În 90% din cazuri, infecţia va afecta SNC sau va evolua spre forma diseminată, în 10% din cazuri prognosticul este favorabil, fiind prezent riscul RH oculare, ce poate evolua în timp către cecitate.

Forma clinică cu afectarea SNC (meningoencefalită severă) debutează după a 11-a zi de viaţă, cu evoluţie progresivă, letalitate de peste 70% şi sechele neurologice severe la 90-95% din supravieţuitori.

Herpesul diseminat neonatal se manifestă prin tabloul clinic de septicemie neonatală cu afectări multiviscerale şi în 50% cazuri – prin erupţii veziculare herpetice, prin debut treptat, cu refuzul sânului, febră. Letalitatea atinge 80%, sechelele neurologice severe se înregistrează la 50% dintre supravieţuitori.

Diagnosticul HN. Detectarea VHS şi/sau ADN VHS: raclaje de pe piele, mucoase, conjunctive, cavitatea bucală şi orofaringe, urină, LCR. Detectarea ADN VHS în LCR pledează pentru HN diseminat sau cu afectarea SNC.

Poate fi utilizat şi examenul prin tehnica imunofluorescentă a LCR, sângelui sau lichidului din vezicule, în scopul obţinerii unor rezultate precoce (timp de câteva ore). Markerii serologici (IgM şi IgG anti HSV-1 şi 2) se determină la mamă şi copil, având valoare diagnostică în corelaţie cu aprecierea virusului, ADN viral sau antigenilor virali.

De asemenea, se recomandă hemoleucograme, examene biochimice ale sângelui cu ALT, AST, bilirubina; examenul citologic şi biochimic al LCR, examenul radiologic al cutiei toracice.

Tratamentul HN. Riscul înalt de letalitate şi sechele neurologice importante impun iniţierea tratamentului antiviral cu aciclovir din momentul când s-a suspectat IH (HN) şi pe toată perioada investigaţiilor de laborator. Se va indica aciclovir endovenos (60 mg/kg/24 de ore în trei prize) timp de 14 zile, în cazul formelor clinice cu afectarea pielii, ochilor şi gurii, şi timp de 21 de zile – în cazul formelor generalizate sau în encefalita herpetică neonatală.

TRATAMENTUL INFECŢIEI HERPETICE CU VHS-1 ŞI 2.

Actualmente, ţinta tratamentului în infecţia herpetică include:

1. Reducerea severităţii bolii, scăderea contagiozităţii şi riscului de complicaţii prin inhibarea replicării virale.
2. Asigurarea unui răspuns imun adecvat.

Aceste obiective pot fi atinse prin:

- tratament etiologic antiviral;
- terapie imunomodulatoare (interferoni, inductori ai interferonogenezei, preparate cu anticorpi antiherpetici, vaccinoterapie);
- tratament patogenic: antiinflamator, topic, analgezic.

Tratamentul etiologic. Majoritatea substanţelor antivirale utilizate în terapia infecţiilor produse de herpesviruşi acţionează prin inhibarea sintezei ADN-ului viral şi sunt, din punct de vedere chimic, analogi nucleozidici ai bazelor purinice sau pirimidinice. Cei mai utilizaţi compuşi în terapia infecţiilor produse de herpesviruşi sunt: aciclovirul şi analogii săi – penciclovirul şi ganciclovirul. Valaciclovirul, famciclovirul şi valganciclovirul sunt pro-medicamente cu acelaşi spectru de activitate ca al compuşilor-părinte, dar cu biodisponibilitate orală superioară, ce permite administrarea pe cale orală.

Aciclovirul (zovirax, virolex, euvirox) este livrat sub formă de comprimate a 200 mg, 400 mg, 800 mg, suspensie pentru uz intern (200 mg/5 ml şi 400 mg/5 ml), unguent şi cremă 5%, unguent oftalmic 3%, flacoane pulbere injectabilă pentru uz endovenos (250 mg şi 500 mg – solubilizare în ser fiziologic, soluţia finală conţine 25 mg/ml. Aciclovirul este strict specific (complementar) doar herpesviruşilor; timidin-kinaza herpesviruşilor, de mii de ori mai repede decât cea a celulelor, se leagă cu aciclovirul, din care cauză ultimul se acumulează doar în celulele infectate (în cele neinfectate concentraţia lui nu depăşeşte 1%). Astfel se explică absenţa proprietăţilor citotoxice, teratogene şi mutagene ale aciclovirului.

AV este activ in vivo asupra viruşilor Herpes simplex 1, 2, varicelozosterian, Epstein-Barr, Cytomegalovirus (viruşii sunt enumeraţi în ordinea descrescândă a sensibilităţii lor la aciclovir). Se estimează că eficacitatea aciclovirului în tratamentul infecţiei cu HSV-1 şi 2 constituie 75-90%; cu VVZ – 60-80%, cu CMV – 30-70%.

Este posibilă afectarea tranzitorie a funcţiei renale, prin cristalizarea AV în tubii renali, care poate fi prevenită prin hiperhidratarea bolnavului (1 litru de lichide la 1g de aciclovir), respectarea diluţiilor la administrarea endovenoasă şi administrare endovenoasă lentă.

Dozare: Gingivostomatită herpetică: 15 mg/kg per os de 5 ori/zi timp de 7 zile, în formă severă: 5 mg/kg endovenos sau 250 mg/m² endovenos fiecare 8 ore timp de 5-7 zile. În primul episod de herpes genital: 200 mg per os × 5 ori/zi timp de 7-10 zile sau 400 mg per os de 3 ori/zi timp de 7-10 zile, în formă severă: 5 mg/kg endovenos sau 250 mg/m² endovenos fiecare 8 ore timp de 5-7 zile. În herpesul neonatal: la prematuri: 10 mg/kg endovenos fiecare 8 ore (la prematuri mai mici de 34 de săptămâni – cu interval de 12 ore). La nou-născuţi în termen: 20 mg/kg endovenos fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile (21 de zile în caz de encefalită sau formă generalizată). În encefalita herpetică: 10-15 mg/kg endovenos fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile. În forme mucocutanate la imunocompromişi: 30 mg/kg/zi endovenos doza fiind divizată pentru fiecare 8 ore timp de 14-21 de zile.

Efecte adverse sunt rar întâlnite: greaţă, vărsături, colici abdominale, diaree după administrarea per os; flebită de cateter din cauza alcalinităţii soluţiei de AV (pH=11), motiv pentru care se recomandă evitarea extravazării paravenoase; cefalee din cauza efectului direct asupra SNC; rash prin idiosincrazie, care în formele severe impune sistarea tratamentului. Contraindicaţii relative: sarcina şi lactaţia.

Rezistenţa la AV se determină la 7,6-10% dintre pacienţii imunodeprimaţi şi la 3-5% dintre imunocompetenţii cu infecţii herpetice acute sau recidivante. Rezistenţa la AV este apreciată clinic în cazul absenţei unui efect clinic benefic peste 5-7 zile de tratament. În caz de suspiciune la IH aciclovir rezistentă, se recomandă reluarea tratamentului cu AV endovenos în doze mai mari (>10mg /kg/8ore) şi pe perioade mai lungi. Terapia de durată (supresivă) cu AV nu induce aciclovir rezistenţa HSV. S-a constatat că 40-50% din infecţiile iniţial AV rezistente răspund la doze mari de AV.

În cazul tulpinilor de HSV aciclovir rezistente, se va iniţia tratament cu foscarnet endovenos, 40 mg/kg/8 ore, 10 zile. Este posibilă administrarea de cidofovir (vistide, flacoane de 375 mg pentru uz endovenos şi forvade – gel dermic) sau Trifluridină (topic).

Valaciclovir. Herpes mucocutanat (primul episod): 1 000 mg per os de două ori /zi timp de 7-10 zile. Herpes genital recidivant: 500 mg per os de două ori/zi timp de 5 zile. Pentru terapie supresivă: 500-1000 mg per os/fiecare zi. Pentru adolescenţi dozarea este aceeaşi ca şi pentru adulţi. Dozele pediatrice nu sunt stabilite. Tulpinile virale rezistente la AV sunt rezistente şi la valaciclovir.

Famciclovir (famvir, oravir) este forma orală a penciclovirului. În IH mucocutanată se administrează câte 250-500 mg de 3 ori pe zi timp de 5-10 zile. Nu se cunoaşte eficienţa administrării la copii.

Penciclovir (denavir) 1% unguent este aprobat pentru tratamentul herpesului orolabial recidivant. Este activ pe HSV tip 1 şi 2. Se aplică local fiecare două ore timp de 4 zile. Nu este încă aprobat pentru utilizare la copii.

Tratamentul imunomodulator.

Tratamentul imunomodulator în IH este constituit din interferoni şi inductori de interferoni, preparatele conţinând anticorpi specifici antivirali, vaccinuri.

Interferonii (IFN)

În tratamentul complex al IH, în scopul scăderii numărului de RH, reducerii severităţii lor şi normalizării parametrilor statutului imun, viferonul va fi indicat în perioada de RH, PIH severă adulţilor câte 1 000000 UA – 1 500 000 UA (un supozitar rectum) de două ori pe zi peste o zi timp de 1 lună. Apoi doza preparatului poate fi scăzută până la 500 000 UA de două ori pe zi peste o zi timp de 5 luni, uneori şi mai mult (Самгин М.А., Халдин А.А., 2002). Pentru copii, viferon câte un supozitor (nou-născuţi – câte 1 50000 UA; preşcolari şi şcolari – câte 500 000 UA) – per rectum de două ori pe zi timp de 10 zile, cură repetată – peste 10 zile. Preparate noi cu acţiune dublă: antivirală şi de inducere a producerii de interferon endogen: pacovirin, amixin, neovir, cicloferon.

Imunomodulatoare. *Administrarea imunomodulatoarelor se va iniţia numai după aprecierea parametrilor stării imune.* Concomitent este raţional de a lua în considerare şi termenele optime de iniţiere a tratamentului IM: în primoinfecţia herpetică – la a 21-a, iar în recăderile herpetice – la a 14-a zi a bolii, ceea ce coincide cu faza de proliferare a răspunsului imun antiherpetic.

Dintre preparatele imunomodulatoare, cel mai frecvent sunt indicate: dibazol (sporeşte sinteza de interferon, producţia de anticorpi, fagocitoza); diucifon (creşte sinteza de interleukină-2); levamisol (măreşte sinteza de anticorpi, activizează T-limfocitele şi proliferarea lor, potenţează funcţiile monocitelor şi macrofagelor); metiluracil (stimulează reacţia fagocitară, funcţia sistemului reticulo-endotelial, formarea de anticorpi); pentoxil, nucleinat de sodiu (stimulează leucopoieza, fagocitoza şi producerea de anticorpi); T-activină, timalină, timogen, timozin (stimulează T-limfocitele).

Imunoglobuline: pentaglobină – Immunoglobulin human normal (IgG + IgA + IgM): soluţie perfuzabilă de 10 ml şi 20 ml în fiole şi de 50 şi 100 ml în flacoane; **sandoglobulină** – Immunoglobulin human normal: 96% din proteine sunt reprezentate prin IgG, în rest – IgA şi IgM. Se prezintă sub formă de liofilizat uscat în flacoane de 1; 3; 6 şi 12 g. Preparatele nominalizate se administrează câte 5 ml/кg timp de 3 zile la rând sau peste o zi.

În funcţie de forma clinică, frecvenţa şi severitatea recidivelor, durata maladiei, se recomandă una dintre următoarele scheme de tratament:

I – în cazul în care numărul de recidive nu depăşeşte 3-4 pe an şi nu se manifestă tendinţa spre creşterea frecvenţei RH; manifestările clinice ale RH sunt uşoare sau de gravitate medie, durata lor nu depăşeşte 14 zile – se indică investigaţii virusologice şi serologice, tratament antiviral, local, antiinflamator, vitamine.

II – în celelalte cazuri (infecţie severă – encefalită, IH diseminată, viscerală, oftalmică; frecvenţa recidivelor este de 4-6 sau mai multe pe an, cu evoluţie severă şi prelungită sau se manifestă tendinţă de creştere a frecvenţei recidivelor) – concomitent cu examenele virusologice şi serologice, este indicată investigarea parametrilor stării imune (CD4 şi CD8 – subpopulaţiile pozitive ale T-limfocitelor;

interleukinele (1, 2, 4, 6); statutul interferonic – interferonul seric, capacitatea leucocitelor şi limfocitelor de a induce α- şi γ-interferon; factorul de necroză tumoral) şi, în funcţie de rezultatele testărilor, se va administra medicaţie antivirală, antiinflamatoare, topică suplimentată cu tratament imunomodulator.

Tratamentul local al infecţiei herpetice include:

- interferoni şi preparate cu efect de inducere a producerii de interferon endogen (viferon, tebrofen, cicloferon);
- preparate care conţin analogi sintetici ai nucleozizilor purinici (Zovirax cremă 5%, virolex cremă 5%, citivir cremă 5% , herpevir cremă 2,5%, helposol cremă 5%, medovir cremă 5%, vectovir – în bază de famciclovir);
- preparate medicamentoase cu altă structură chimică (bonafton, alpizarin, oxolină unguent 0,25%).

Preparatele topice antivirale sunt eficiente în cazul administrării lor precoce, la apariţia primelor semne de herpes.

PROFILAXIA INFECŢIEI HERPETICE. Profilaxia IH se confruntă cu problema apariţiei recurenţelor în pofida imunităţii umorale. Administrarea vaccinurilor antiherpetice înainte de PIH ar putea proteja organismul împotriva infecţiei primare, ar asigura prevenirea latenţei şi sechelelor datorate recurenţelor. După stabilirea IH latente, vaccinarea poate reduce numărul RH. Tipurile de vaccinuri anti VHS utilizate actualmente: vaccin cu virus inactivat, vaccin cu virus viu atenuat, vaccin fracţionat (cu subunităţi antigenice virale), vaccinuri cu acizi nucleici, vaccin recombinant cu gp D2 cu SBAS4.

INFECŢIA CU VIRUSUL VARICELOZOSTERIAN VARICELA (CIM-10:BO1.9)

Varicela este o maladie infecţioasă, foarte contagioasă, caracterizată clinic printr-o erupţie veziculară, care apare în mai multe valuri eruptive. Deşi este o boală în general benignă, varicela e deosebit de importantă prin contagiozitatea şi frecvenţa mare la copii.

ETIOLOGIE. Agentul cauzal este virusul varicelozosterian (VVZ), varicela fiind primoinfecţia cu acest virus. Virusul măsoară 150-200 nm, conţine ADN cu dublă spirală. Este dermotrop, dar afectează şi sistemul nervos, şi viscerele. Se determină în conţinutul veziculelor şi în sânge, LCR.

Primoinfecţia cu VVZ produce varicela, după care el rămâne cantonat în ganglionii senzitivi; când titrul anticorpilor anti VVZ se reduce, infecţia se poate reactiva şi produce Herpes (Zona) zoster. În mediul extern,VVZ este puţin rezistent.

EPIDEMIOLOGIE. Varicela este răspândită pe glob, apărând endemic în oraşe, uneori în epidemii. Morbiditatea în varicelă este mare, în Republica Moldova constituie în medie 140-260 la 100 000 de locuitori/an.

Sursa de infecţie este omul bolnav de varicelă, a cărui contagiozitate începe cu 1-2 zile anterior apariţiei erupţiei şi durează aproximativ 5 zile după ultimul puseu eruptiv. Sursă de infecţie poate servi şi omul bolnav cu Herpes zoster.

Căi de transmitere. Transmiterea se realizează de la bolnav la omul sănătos pe cale aeriană, prin picături de secreţii nazofaringiene. Transmiterea infecţiei este posibilă şi prin transportul de curent de aer, conţinând picături infectante de la bolnav, la distanţe mari, chiar de la etaj la etaj. Transmiterea indirectă, prin obiecte proaspăt contaminate, este rar întâlnită. Este posibilă transmiterea transplacentară.

Receptivitatea la varicelă este universală. Copiii născuţi de mame imune sunt imuni până la vârsta de 4-6 luni. Ambele sexe sunt la fel de receptive. Varicela este predominant o boală a copilăriei (90%), cu cea mai mare incidenţă între 2-8 ani, cu o prevalare a numărului de cazuri în lunile **de toamnă-iarnă**. Indicele receptivităţii este de 90-95%. Mortalitatea este extrem de rară (0,01-0,05%).

Imunitatea după varicelă este durabilă pe toată viaţa. Reîmbolnăvirile de varicelă sunt excepţionale (<3%). Însă virusul varicelozosterian poate persista mai mulţi ani în stare latentă în celulele nervoase, în special ale ganglionilor spinali, cauzând apariţia Herpesului zoster mai târziu (mai rar la copii, mai frecvent la adulţi). Reactivarea virusului varicelozosterian cu apariţia Herpesului zoster e similară cu cea din infecţia cu virusul herpesului simplu. Astfel, varicela reprezintă primoinfecţia cu VVZ, iar Herpesul zosterian apare ca răspuns al unui organism parţial imun.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. Poarta de intrare a virusului varicelozosterian în organism o constituie mucoasele nazofaringiană şi conjunctivală. Virusul se multiplică în tractul respirator, apoi difuzează în sânge, determinând viremia. Pe cale sangvină, virusul, fiind dermotrop, ajunge la piele şi mucoase, unde se multiplică în straturile superficiale, realizând leziuni caracteristice (degeneresenţă balonizantă a celulelor şi edemul extracelular) şi conducând la formarea veziculelor. Degenerarea balonizantă a celulelor este urmată de formarea celulelor gigante multinucleate cu incluziuni corpusculare intracelulare. Examinarea post-mortem a rarelor decese de varicelă a relevat leziuni în mai multe organe: arii de necroză focală şi incluziuni corpusculare acidofile în mucoasa tractului respirator, digestiv, urogenital, în conjunctive, ficat, pancreas, rinichi, suprarenale, SNC, plămâni. În formele generalizate se constată şi hemoragii în viscere.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează 11-21 de zile (în medie două săptămâni). Boala poate începe cu prodrom de scurtă durată (1-2 zile), care se manifestă prin: cefalee, febră moderată, inapetenţă, vărsături, rash scarlatiniform. Însă mai frecvent această **perioadă preeruptivă** rămâne neobservată sau lipseşte şi varicela începe acut cu febră (37,5-38,5°C) şi erupţii varicelare – **perioada eruptivă**. Elementele eruptive pe tegumente iniţial au formă de macule mici (2-3 mm), rotunde sau ovale, de culoare roşie. În 6-8 ore, maculele se transformă în papule care după alte 6-8 ore devin vezicule înconjurate de un halou eritematos.

Veziculele reprezintă elementele eruptive caracteristice în varicelă. Sunt rotunde sau ovale de 2-3 mm şi rar de 10 mm în diametru, sunt situate superficial, au un conţinut clar, datorită cărui fapt se aseamănă cu „picătura de rouă", nu confluează. Vezicula varicelei este uniloculară, se rupe la microtraumatisme şi este pruriginoasă.

În varicela necomplicată după 12-24 de ore lichidul veziculelor devine tulbure (prin aflux de leucocite) şi prin resorbţia sa centrul veziculei se înfundă, conducând la „ombilicarea" elementului eruptiv. În alte 24-48 de ore, vezicula devine plată, se usucă, formând crustă care va cădea după 5-10 zile. Crustele se elimină fără să lase cicatrice, ci numai o depigmentare trecătoare. Veziculele suprainfectate, însă, lasă cicatrice. Unele macule şi papule nu ajung în stadiul de veziculă.

Erupţia în varicelă apare în 3 şi mai multe puseuri la intervale de 2-3 zile, determinând un polimorfism fals (prezenţa concomitentă de macule, papule, vezicule şi cruste pe aceeaşi zonă de tegument). Numărul elementelor eruptive ajunge până la zeci şi sute. Uneori, erupţia este foarte bogată, mai ales la adolescenţi şi adulţi, dar şi la copii, cu multe pusee eruptive. Concomitent creşte temperatura corpului, realizând o curbă ondulantă.

Erupţia în varicelă predomină pe trunchi, având un caracter „centripet", este prezentă, de regulă, şi pe partea piloasă a capului, pe faţă, dar nu apare pe palme şi plante. Veziculele apar şi pe mucoase: bucală, conjunctivală, anogenitală, mai rar laringiană, dar sunt efemere, se sparg uşor, transformându-se în eroziuni – ulceraţii superficiale.

Starea generală a bolnavului deseori este medie sau afectată. Febra, cefaleea, starea de rău însoţesc fiecare puseu eruptiv în concordanţă cu severitatea bolii. În multe cazuri, cel mai supărător simptom este prurita.

Evoluţia varicelei deseori este medie sau uşoară, urmată de imunitate durabilă. Probleme dificile prezintă persoanele imunodeprimate cărora li se aplică terapie îndelungată cu corticosteroizi (leucemii, grefe medulare, SIDA), cu unele boli concomitente (astm bronşic, eczeme, diabet zaharat, ciroză hepatică etc.), gravidele, care fac forme severe şi complicate ale maladiei.

FORME CLINICE. Se disting forme tipice şi atipice, după severitate pot fi forme uşoare, medii şi severe. Formele uşoare sunt tipice şi atipice (abortivă sau rudimentară, în care erupţia rămâne în stadiul de maculă sau papulă, şi frustă).

Criteriile de gravitate în varicelă sunt:

- generale – afectarea SNC (semne de intoxicaţie generală, vome repetate, halucinaţii, dereglări de conştiinţă, convulsii) şi
- locale – numărul elementelor eruptive şi mărimea lor, la fel caracterul erupţiilor (hemoragice, gangrenoase, buloase).

Evoluţia varicelei poate fi cu complicaţii şi fără.

Forma uşoară este însoţită de febră până la 37,5-38,5°C, semne de intoxicaţie minime, exantem discret.

În forma medie, febra atinge 39,0°C, semne de intoxicaţie moderată, erupţie multiplă, inclusiv pe mucoase.

Varicela severă se caracterizează prin erupţie foarte bogată, hipertermie (39,5-40°C), toxemie, stare generală gravă, pneumonie variceloasă primară şi apare mai frecvent la adulţi, la care varicela, asemenea altor infecţii virale, evoluează, de obicei, mai sever ca la copii.

Formele severe de varicelă ţin, în primul rând, de caracteristicile individuale ale macroorganismului şi pot fi: hemoragică, gangrenoasă buloasă şi generalizată (viscerală).

Varicela hemoragică

Apare la copii imunodeprimaţi (leucemie, terapie îndelungată cu corticosteroizi, SIDA etc.). În aceste cazuri, după 2-3 zile, lichidul veziculelor devine hemoragic, apar hemoragii cutanate, echimoze şi peteşii pe mucoase. Evoluează adesea spre deces.

Varicela gangrenoasă

Este caracterizată prin apariţia necrozei cu ulceraţii profunde cu regenerare de lungă durată, posibilă septicemie. Se remarcă la copii slăbiţi, cu hiponutriţie (prin suprainfecţia cu streptococi sau anaerobi).

Forma buloasă apare în infecţia cu VVZ asociată cu Streptococcus sau Stafilococcus aureus. În primele zile ale maladiei, pe lângă vezicule, apar bule mari de 2-4 cm în diametru, superficiale. Unele bule se localizează pe perimetrul veziculelor. Elementele buloase, având pereţii subţiri, se sparg uşor, formând eroziuni, cruste, cu regenerare lentă.

Varicela la sugari

La sugari din mame neimune poate evolua cu perioada preeruptivă (semne toxice moderate, subfebrilitate, diaree uşoară). Erupţiile apar în a 2-a – a 5-a zi de boală, sunt abundente, polimorfe, tipice. Evoluţia bolii este lentă, cu complicaţii bacteriene frecvente şi letalitate sporită.

Suportarea varicelei de către gravidă cu termen de până la 16-30 de săptămâni poate fi cauza afectării cutanate la copil (hipoplazie cutanată, leziuni veziculoase, cicatrice), afectării oculare (microftalmie, cataractă congenitală, corioretinită, atrofie de nerv optic), afectării scheletale (hipoplazie/aplazie de membre, contractura articulaţiilor), afectării neurologice (encefalită, microcefalie, hidrocefalie, atrofie corticală etc.) ş.a.

Varicela generalizată (viscerală)

Se pot îmbolnăvi nou-născuţii şi persoanele imunodeprimate. Este caracterizată prin hipertermie, toxemie, stare generală alterată, erupţie abundentă, pneumonie variceloasă primară, hepatită, afectări renale etc. şi decese frecvente.

Varicela la adolescenţi, adulţi şi gravide

Se caracterizează printr-o evoluţie severă, cu debut acut, hipertermie, erupţie bogată, durabilă, evoluţie şi complicaţii frecvente.

COMPLICAŢIILE varicelei pot fi determinate de VVZ şi prin suprainfecţie.

A. **Complicaţiile prin invazia VVZ sunt rare:** pneumonia variceloasă primară, laringita, encefalita, meningoencefalita, cerebelita etc.

Pneumonia variceloasă (primară) apare deseori în varicela congenitală, la copii imunodeprimaţi sau la adulţi. Ea se instalează în a 2-a – a 6-a zi a bolii cu tuse, dispnee, febră mare, cefalee. În spută se determină celule gigante cu incluziuni intranucleare.

Laringita sau **crupul varicelos** este determinat de localizarea erupţiilor pe mucoasa laringiană. Se caracterizează prin tuse lătrătoare, voce răguşită, dispnee inspiratorie, insuficienţă respiratorie.

Encefalita (meningoencefalita) variceloasă apare în primele zile de erupţie, însă mai frecvent în perioda de formare a crustelor (a 7-a – a 10-a zi de la debut), indiferent de gravitatea bolii, mai frecvent la adulţi şi mai severă la adulţi decât la copii.

Se caracterizează prin: febră, cefalee progresivă, vărsături, convulsii, tulburări de conştiinţă, semne de focar cerebral. Majoritatea pacienţilor cu encefalită prezintă semne clinice şi paraclinice de meningită seroasă. Durata bolii este de minimum două săptămâni. Prognosticul este rezervat, sunt posibile sechele. Deces în 5-20% din cazuri.

Cerebelita cu ataxie acută cerebeloasă afectează copii sub 5 ani şi tineri peste 20 de ani. Apare la 21 de zile după debutul bolii, dar mai frecvent în cursul primei săptămâni de la debutul erupţiei. Se manifestă clinic prin: febră, vertij, vărsături, ataxie, tulburări de vorbire, tremor etc. Analiza LCR prezintă pleiocitoză limfocitară, hiperalbuminorahie, ADN VVZ (PCR).

Evoluţie favorabilă, spre vindecare fără sechele în 2-4 săptămâni.

Alte complicaţii neurologice mai rare sunt: mielita, poliradiculonevrita, nevrita optică, sindromul Reye (encefalopatie acută prin distrofie grasă hepatică). Complicaţiile rare cu VVZ sunt: keratita ulceroasă, orhita, hepatita, pancreatita, artrita, miocardita, sindromul Lyell (epidermoliza toxică acută), purpura fulminantă (asociată cu gangrene ale degetelor membrelor inferioare).

B. Complicaţii nespecifice prin supuraţie. Leziunile cutanate suprainfectate cu streptococ beta-hemolitic rezultă: erizipel, scarlatină extrafaringiană, glomerulonefrită difuză acută, septicemie. Suprainfectarea veziculelor cu stafilococi determină varicela pustuloasă şi poate genera furuncule, abcese, flegmon, celulită, pneumonie bacteriană, septicemie etc. Suprainfectarea mucoaselor rezultă cu: stomatită, conjunctivită, keratită, laringită etc.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic, de regulă, nu este dificil, fiind bazat pe exantemul caracteristic şi noţiunea de contact cu un caz de varicelă sau de Herpes zoster. Metodele de laborator – izolarea virusului, detectarea de anticorpi VVZ în seruri perechi – sunt necesare în forme atipice, PCR.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL al varicelei se face cu următoarele boli şi grupe de boli:

- viroze cu erupţie veziculară: Herpesul zoster, Herpesul simplex generalizat, stomatita veziculoasă cu exantem (provocată de virusul Coxsackie A_{16}), variola;
- rickettsioze cu erupţie variceliformă;
- bacterioze: impetigo strepto- sau statilococic, pemfigus, foliculite, piodermie, septicemii cu erupţii uneori veziculoase;

- spirochetoze: sifilisul variceliform, îndeosebi secundar;
- boli parazitare: scabia, în care leziunile variate (şanţ acarian, vezicule perlate, papulovezicule, leziuni de grataj) predomină pe trunchi;
- boli de etiologie variată: eritemul exsudativ polimorf, erupţii iritative veziculoase (sudamina – vezicule mici, superficiale situate la nivelul orificiilor glandelor sudoripare cu lichid clar pe piele sănătoasă);
- înţepături de insecte (papule pruriginoase), erupţii alergice şi alte leziuni cutanate, care necesită examen minuţios.

TRATAMENT. Varicela, în majoritatea cazurilor, se tratează la domiciliu, în condiţii de izolare. Spitalizarea este indicată în formele severe, pacienţilor imunodeprimaţi, în caz de complicaţii. Tratamentul varicelei comune este simptomatic, având la bază îngrijirile curente cu respectarea igienei pielii – prelucrarea veziculelor cu soluţii de antiseptice uşoare (1% verde de briliant, o dată pe zi, albastru de metilen) şi a mucoaselor – prin spălături cu infuzii de muşeţel (romazulan). Repausul la pat este obligatoriu 7-10 zile sau mai mult (în funcţie de forma clinică). Baia nu este permisă până la formarea crustelor. Antibioticele sunt indicate numai în complicaţiile bacteriene. Antipiretice (paracetamol etc.) – la febră de peste 38°C.

Tratamentul antiviral (aciclovir) în varicelă, început în primele 24 de ore de la debutul erupţiei, are efecte benefice: reduce durata şi severitatea bolii, incidenţa complicaţiilor şi mortalitatea.

Astfel, IHMF (Internaţional Herpes Management Forum) recomandă tratamentul obligatoriu cu aciclovir în următoarele situaţii:

- la imunodeprimaţi (leucemii, SIDA, grefe medulare) i.v., 10 zile;
- formele severe sau complicaţii specifice de varicelă;
- gravidele în trimestrul III de sarcină.

Decizia privind tratamentul varicelei cu aciclovir va fi luată în fiecare caz aparte.

Corticosteroizii au efect nefavorabil asupra varicelei, determinând generalizarea infecţiei, mai ales dacă sunt administraţi în perioada de viremie. Corticoterapia poate fi utilizată în tratamentul encefalitei şi meningoencefalitei variceloase.

PROFILAXIE. E obligalorie declararea nominală. Se recomandă izolarea pacientului la domiciliu sau la spital până la a 6-a zi după apariţia ultimei erupţii proaspete. Copiii contacţi vor fi în carantină şi supravegheaţi 21 de zile din momentul contactului. Profilaxia contacţilor cu imunoglobuline umane specifice varicelă-zoster este indicată persoanelor cu imunosupresie.

Imunizarea activă. Primul vaccin anti VVZ a fost utilizat în 1974, de către Takahashi, în Japonia. Procentul de seroconversie constituie 83-92%, imunitatea postvaccinală durează 10-20 de ani la copii vaccinaţi cu doză unică la vârsta de 12-15 luni. Profilaxia specifică nu se aplică în Republica Moldova.

HERPESUL ZOSTER (CIM-10:B02)

Herpesul zoster reprezintă o reactivare a infecţiei cu virusul varicelo-zosterian (o boală a adulţilor, a adolescenţilor, la copii ≈5%) şi este caracterizat printr-un exantem eritemo-vezicular unilateral, localizat pe unul sau mai multe dermatoame, sub formă de cingătoare (de la grec. *zoster*) şi însoţit de dureri intense.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia nu se cunoaşte. Când apare după un factor declanşator evident (traumatism etc.), durează 3-7 zile.

Perioada prodromală durează ore – 2-10 zile şi se manifestă prin oboseală, cefalee, febră moderată (inconstant), mialgii difuze. Durerea locală, intensă (ca o arsură) pe traectul pe care apare erupţia, e însoţită de hiperestezie. Înainte de apariţia erupţiei, se evidenţiază adenopatie regională.

Perioada eruptivă este marcată de apariţia erupţiei ce reprezintă macule roşii infiltrate, care rapid se transformă în vezicule. Conţinutul veziculelor iniţial e clar, apoi tulbure; acestea se usucă formând cruste care persistă 10-20 de zile, după care se detaşează, lăsând o cicatrice neînsemnată albă-sidefie.

Erupţia frecvent este unilaterală, formată din buchete de vezicule pe aria cutanată, corespunde unei ramuri nervoase senzitive posterioare sau unui grup de rădăcini, oprindu-se la linia mediană.

Foarte rar erupţia este hemoragică, necrotică sau gangrenoasă. Durerea violentă are aceeaşi topografie radiculară ca şi erupţia şi persistă săptămâni-luni de zile. În raport cu localizarea, Herpesul zoster toracic este cel mai frecvent. Alte localizări: cervicală, cervicooccipitală, trigeminală (îndeosebi zona oftalmică, zona auriculară) etc.

Herpesul zoster evoluează 2-4 săptămâni până la vindecarea leziunilor cutanate. La copii are o evoluţie mai uşoară, ca la adulţi.

Rareori Herpesul zoster variceliform poate fi diseminat (la persoane imunodeprimate).

COMPLICAŢIILE: pneumonia virală, mielita, encefalita, suprainfecţia bacteriană cutanată se întâlnesc rareori.

DIAGNOSTICUL pozitiv se stabileşte după erupţia caracteristică şi topografia ei însoţită de nevralgii. Tratamentul antiviral cu aciclovir şi simptomatic cu analgezice.

INFECŢIA CU CYTOMEGALOVIRUS (CIM:B.25)

Infecţia cu Cytomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, condiţionând forme localizate şi generalizate, cu evoluţie acută, latentă şi subclinică, cu persistenţă virală şi reactivări, cu potenţial de generalizare direct proporţional gradului de imunosupresie.

CMV uman a fost izolat în anii '50, dar importanţa sa ca agent patogen a fost desemnată pe parcursul ultimilor 20 de ani, în perioada când imunosupresia indusă de către terapia imunosupresivă (la pacienţii cu transplant), infecţia HIV/SIDA etc. şi primoinfecţia sau activarea infecţiei latente cu CMV s-au situat pe

prim-plan printre problemele medicinei contemporane. Actualmente, infecţia cu CMV este considerată ca fiind cea mai frecventă infecţie materno-fetală virală, ce condiţionează repercusiuni grave asupra fătului şi a fost inclusă în aşa-numitul sindrom de patologie infecţioasă intrauterină (TORCH), din care mai fac parte toxoplasmoza, rubeola şi infecţia cu virusul Herpes simplex. Majoritatea infecţiilor congenitale cu CMV sunt asimptomatice la naştere, dar sunt urmate în 5-15% din cazuri de sechele neurosenzoriale severe (surditate, retard psihomotor etc.).

ETIOLOGIE. Agentul etiologic CMV are dimensiuni mari şi este format din genom, nucleocapsidă, tegument şi anvelopă lipidică. CMV are cel mai complex genom dintre toţi viruşii patogeni pentru om. El este alcătuit dintr-un ADN bicatenar, care conţine 230000 de perechi de baze şi codifică 230 de proteine virale (spre deosebire de virusul hepatitei B, care codifică numai 4 proteine). Cele mai importante proteine virale sunt: UL54 (ADN-polimeraza virală – principala ţintă a chimioterapicelor anti CMV); UL 44, UL 89, UL 97 etc. Capsida proteică este compusă din 162 de capsomere, înconjoară genomul viral şi conţine proteina antigenică pp65, care în celulele infectate poate fi uşor detectată prin imunofluorescenţă sau imunoperoxidare. Anvelopa formată din două straturi fosfolipidice îl face pe CMV fragil, ceea ce presupune transmiterea CMV prin contact interuman apropiat.

EPIDEMIOLOGIE. Nu se cunoaşte exact morbiditatea prin această afecţiune datorită neobligativităţii declarării ei şi a numeroaselor forme inaparente.

Gradul de infectare cu CMV al populaţiei este foarte înalt, atingând 95-100% din populaţia adultă, cifre similare fiind înregistrate şi în Republica Moldova. Seroprevalenţa (prezenţa anticorpilor anti CMV) este foarte variabilă, dependentă de ţară, vârstă, statutul socioeconomic, comportamentul sexual şi condiţiile profesionale; astfel, cu cât nivelul socioeconomic al ţării este mai jos, cu atât trecerea prin infecţie are loc la o vârstă mai fragedă, iar seropozitivitatea populaţiei la acest virus este mai înaltă. În ţările în curs de dezvoltare, majoritatea copiilor contactează infecţia în copilăria fragedă, seroprevalenţa atingând 100% către depăşirea vârstei de 17-18 ani. În contrast, în ţările economic dezvoltate, la aceeaşi vârstă seroprevalenţa constituie doar 50% la tinerii din păturile economic dezvoltate. Acest fapt este important pentru implicarea CMV în epidemiologia CMV congenitală. Seroprevalenţa CMV este mult mai înaltă la femeile aflate la vârsta fertilă, variind în funcţie de mediul socioeconomic şi fiind mult mai înaltă la femeile, care au început viaţa sexuală înaintea vârstei de 15 ani, au avut mulţi parteneri sexuali şi multe sarcini.

Sursa de infecţie este exclusiv omul, iar transmiterea CMV impune un contact interuman strâns. Căile de transmitere sunt multiple: respiratorie, sexuală, salivară, prin lapte matern sau urină, transplacentară, prin transfuzii de sânge proaspăt sau grefe de organe. *Transmiterea* materno-fetală a CMV se poate realiza în cursul primoinfecţiei, reactivării sau a reinfecţiei cu alte tulpini de CMV. Se consideră că 30% dintre gravide excretă CMV prin urină sau secreţii sexuale, fapt datorat posibil reactivării infecţiei CMV în timpul sarcinii.

MORFOPATOLOGIE. Istoria naturală a infecţiei cu CMV parcurge mai multe etape:

1. Primoinfecţia, care are loc în copilărie, fiind în majoritatea cazurilor (90%) inaparentă clinic, provocând leziuni de vasculită obliterantă ischemică şi focare inflamatorii în ţesuturile glandulare. După primoinfecţie, CMV persistă toată viaţa în stare latentă în unele celule ale organismului.

2. Latenţa CMV – după primoinfecţie, CMV persistă indefinit în stare latentă în unele limfocite, celule endoteliale şi glandulare, fără a se replica şi fără a exprima proteine virale.

3. Reactivarea infecţiei cu CMV (apare mai frecvent la persoane cu imunodeficienţă de diverse etiologii şi în unele condiţii speciale – graviditate, prematuritate etc.), care mai frecvent este asimptomatică, dar poate fi însoţită de viremii secundare, diseminare hematogenă şi transplacentară.

4. Reinfecţiile cu CMV (o altă tulpină virală) sunt posibile, dar foarte rare, fiind greu de diferenţiat de reactivarea CMV (este necesară analiza moleculară a genomului viral).

Efectul citopatic al CMV este reprezentat de apariţia unor celule mari cu incluziuni în formă de „ochi de bufniţă". Aceste celule „citomegale" sunt decelabile în sedimentul de urină proaspăt şi în spălături bronşice, pe frotiurile de secreţii cervicale, preparate de ţesut pulmonar. Prezenţa acestor modificări este absolut necesară pentru incriminarea CMV în patologia organului respectiv, deoarece CMV este deseori prezent ca „pasager inofensiv" în diferite organe, fără a fi implicat în patologia acestora.

Mecanismele moleculare responsabile pentru patogenia şi efectul citopatic al CMV rămân puţin studiate, în special în cazul infecţiei congenitale. SNC este considerat drept cea mai importantă ţintă a CMV la fătul în dezvoltare. Deoarece CMV are capacitatea de a infecta ţesutul endotelial, unii autori consideră că endarterita virală ar fi responsabilă pentru dereglarea fluxului de sânge în creierul în dezvoltare al fătului, cu rezultarea unui deficit neurologic marcat. În viziunea altor savanţi, este posibil efectul teratogen direct al CMV asupra fătului.

TABLOUL CLINIC. Infecţia cu CMV se manifestă prin două aspecte clinice distincte:

1. ***Infecţia latentă sau inaparentă***, foarte frecventă, cu manifestări clinice sărace sau absente, depistată prin investigarea statutului serologic specific (IgM şi IgG) şi/sau viremiei, viruriei.
2. ***Infecţia manifestă clinic, care poate fi:***

I. DOBÂNDITĂ:

a) la persoane imunocompromise (SIDA, politransfuzii sau grefe) infecţia CMV este o infecţie oportunistă, frecventă şi severă, care poate conduce spre deces;

b) la adulţi tineri sau copii.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE INFECŢIEI CU CMV:

– **sindromul de mononucleoză** infecţioasă, cu febră persistentă (3-4 săptămâni), frisoane, astenie, mialgii, cefalee, hepatosplenomegalie discretă. Spre

deosebire de primoinfecţia cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecţioasă cu virusul Epstein-Barr), faringita şi limfoadenopatia cervicală sunt mai puţin pronunţate sau lipsesc. Mai rar (la 5% din pacienţi) se depistează erupţie scarlatiniformă, uneori de tip alergic, pruriginoasă (în cazul administrării ampicilinei), icter (5%). Hematologic, se constată leucocitoză discretă sau moderată, cu limfomonocitoză şi prezenţă de limfocite atipice („celule albastre") în proporţie de 10%. Modificările nominalizate persistă circa două săptămâni după debutul febrei. Maladia durează 5-6 săptămâni.

– **hepatita CMV** la adulţi prezintă o primoinfecţie CMV posttransfuzională, se caracterizează prin citoliză hepatică fără icter, cu un prognostic favorabil. Printre copii, hepatita CMV mai frecvent se depistează la sugari cu forma manifestă a infecţiei congenitale CMV sau ca un sindrom clinic aparte, manifestat prin colangită şi colestază, cu sau fără ciroză biliară. Tabloul clinic evoluează cu hepatosplenomegalie, hipertransaminazemie (cu predominarea nivelului AST asupra nivelului ALT), hiperbilirubinemie (cu predominarea fracţiei directe), creşterea valorilor fosfatazei alcaline. Uneori o hepatită CMV cronică poate evolua anicteric, pe parcurs agravându-se cu colangită, colestază obstructivă şi insuficienţă hepatică acută.

II. CONGENITALĂ

– **infecţia congenitală** cu CMV la nou-născuţi şi sugari. Infecţia congenitală se realizează prin transmiterea materno-fetală a CMV de la gravide, care nu au suportat infecţia cu CMV (în primoinfecţie maternă, riscul de infectare a fătului este de 40-50%) sau seropozitive (în reactivare sau reinfecţie – riscul de infectare a fătului rămâne a fi incert). În majoritatea cazurilor, fătul este infectat în timpul viremiilor, prin pasajul transplacentar al CMV sau prin contiguitate, pe cale ascendentă, prin secreţiile cervicale. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate produce pe parcursul întregii perioade a sarcinii, cu consecinţe mai grave în prima jumătate. Viremia fetală urmează peste 2-3 săptămâni după infectare, urmată prin virurie şi viramnie.

Infecţia fetală se poate manifesta prin anomalii multiple şi nespecifice, care pot fi evidenţiate în timpul sarcinii prin ecografie şi/sau RMN fetal: retard al creşterii, oligoamnios, anasarca, dilataţie ventriculară, calcificări intracraniene sau hidrocefalie, microcefalie, hepatosplenomegalie, calcificări intrahepatice, care pot duce la moartea *in utero* a fătului.

Forma simptomatică la naştere, cunoscută sub numele de boală cu incluziuni citomegalice, este rară (1:10000/1:20000 de naşteri), dar foarte severă, manifestându-se prin prematuritate şi hipotrofie, hepatosplenomegalie cu sau fără icter, purpură trombocitopenică, semne de afectare a SNC – convulsii, paralizii, microcefalie, hidrocefalie, pneumonie interstiţială, corioretinită etc. Mortalitatea este evaluată la 30%; 80-100% din supraviţuitori vor dezvolta sechele neurosenzoriale importante: surditate progresivă, corioretinită, retard mental, microcefalie, atingere neuromusculară.

În 90-95% din totalul infecţiilor congenitale cu CMV, nou-născutul realizează o ***infecţie asimptomatică la naştere***, care iniţial prezintă doar viremie, virurie, IgM şi IgG anti CMV. La aceşti copii sunt indicate examene complementare (sumarele sângelui, urinei, examene biochimice ale sângelui, RMN, tomografie computerizată) pentru evidenţierea anemiei, trombocitopeniei, sindromului de citoliză hepatică, anomaliilor cerebrale, oculare. Pe parcurs, 10-15% dintre aceşti copii vor prezenta un risc major de handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare (corioretinită, hipoplazie sau atrofie a nervului optic, microftalmie, anoftalmie, cataractă, strabism sau nistagm), trombocitopenii şi leziuni hepatice.

– **Infecţia perinatală** se realizează în timpul naşterii prin secreţii cervicale sau post-partum prin intermediul laptelui matern şi nu are consecinţe negative asupra dezvoltării neuropsihice ulterioare a copiilor (laptele matern conţine şi IgA specifice), cu excepţia prematurilor.

DIAGNOSTIC.

Diagnosticul clinic al infecţiei CMV la copii impune colectarea minuţioasă a anamnezei bolii şi gravidităţii, cu elucidarea tuturor momentelor epidemiologice, examenul clinic comun al pediatrului, infecţionistului, neurologului, oftalmologului.

Diagnosticul etiologic:

– investigaţii virusologice – depistarea CMV pe culturi celulare din urină şi saliva copilului în primele zile de viaţă sau boală;

– evidenţierea genomului CMV în sânge, urină şi LCR prin PCR cantitativ (încărcătura virală peste 1000 de copii/ml este sugestivă pentru tratamentul cu preparate antivirale – aciclovir, ganciclovir etc.);

– teste serologice – aprecierea şi evaluarea IgM şi IgG anti CMV în test ELISA, evaluate în complex (la mamă şi la copil, cu repetarea lor pe parcurs);

– examenul citologic va pune în evidenţă celule gigante cu incluziuni mari intranucleare („ochi de bufniţă") în urină şi salivă.

Tehnicile virusologice sunt costisitoare şi puţin accesibile, cele molecular-biologice, serologice şi citologice sunt disponibile, rapide, au o bună sensibilitate şi specificitate şi pot fi recomandate pentru confirmarea diagnosticului clinic.

TRATAMENT. Tratamentul etiologic al infecţiei CMV reprezintă actualmente o problemă mai puţin rezolvată.

Aciclovir – 30 mg/kg/24 de ore, i.v. în perfuzie, doza fiind divizată în 3 prize, durata tratamentului – 10 zile. Eficacitatea în infecţia cu CMV constituie circa 30-70%; preparatul în general este bine tolerat. Este posibilă afectarea tranzitorie a funcţiei renale, prin cristalizarea AV în tubii renali, care poate fi prevenită prin hiperhidratarea bolnavului (1 litru de lichide la 1g de aciclovir), respectarea diluţiilor la administrarea endovenoasă lentă.

Ganciclovir (cymevene – capsule de 250 mg şi flacoane de 500 mg pentru utilizare i.v.; vitrasert – dispozitiv intravitrean – 4,5 mg) este un analog nucleozidic, asemănător structural cu aciclovirul, foarte activ (in vivo) pe CMV. Este utilizat în doze de 10-15 mg/kg/24 de ore, cu o durată a tratamentului de 2-8 săptămâni.

În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament, culturile virale se negativează şi evoluţia clinică este pozitivă.

Ganciclovirul poate induce supresie medulară, granulocitopenie reversibilă (20-40%), trombocitopenie (15-20%) sau anemie (6%). În astfel de cazuri (la <1000 neutrofile/mm^3), se recomandă reducerea dozelor şi la <500 neutrofile/mm^3 – întreruperea tratamentului; administrarea de factor de creştere granulocitară; evitarea asocierilor cu alte medulotoxice (cotrimoxazol, azatioprin). După administrarea perorală, tulburările hematologice sunt mai rar întâlnite. Neurotoxicitatea apare rareori (5-15%) şi se manifestă prin cefalee, confuzie, vertij, delir, tulburări de comportament, convulsii sau comă. Insuficienţa hepatorenală severă apare rar. Rezistenţa la ganciclovir, sugerată de progresia clinică a bolii şi persistenţa viremiei în pofida terapiei, este estimată la 7-10%.

Efecte pozitive au fost menţionate în tratamentul cu imunoglobulină specifică anticitomegalovirală **cytotect** (Immunoglobulin antiCytomegalovirus) – soluţie perfuzabilă, care conţine circa 95% din anticorpii anti CMV, livrată în fiole de 10 ml, 20 ml şi de 50 ml în flacoane). Preparatul se indică în doză de 2 ml/kg/24 de ore în perfuzie, cu viteza de 5-7 ml/oră.

Interferonii (viferon, roferon A, intron A) – în cazuri grave în combinaţie cu citotect sau ganciclovir – pot fi utilizaţi în tratamentul complex al infecţiei cu CMV.

Viferon – include IFN-α2 uman recombinant şi vitaminele E şi C (efect de stabilizare a membranelor celulare) pe ulei de cacao. Preparatul se prezintă sub formă de supozitoare rectale: viferon-1 (150 000 UA); viferon-2 (500 000 UA); viferon-3 (1 000 000 UA); viferon-4 (3 000 000 UA). Posedă efect antiviral direct şi acţiune de imunocorecţie şi inducere a sintezei de IFN endogen. Viferonul va fi indicat conform schemei (câte 1 supozitor per rectum de două ori pe zi zilnic timp de 10 zile, apoi câte 1 supozitor per rectum de două ori pe zi peste o zi). Durata tratamentului constituie 2-3 luni.

Posibil, candidaţi pentru tratamentul etiologic al infecţiei CMV pot deveni derivaţii **ribonucleozidei benzimadazole**.

Prezenţa simptomatologiei clinice la naştere este un argument decisiv pentru iniţierea tratamentului şi prognosticarea multiplelor sechele îndepărtate.

PROFILAXIE. Actualmente nu există un vaccin eficace anti CMV. Tratamentul antiviral anti CMV nu este avizat pentru a fi aplicat la gravide. Pentru gravidele tinere, în special la prima sarcină, se impun măsuri profilactice nespecifice: evitarea contactului apropiat cu copii mici, evitarea contactelor sexuale neprotejate şi a partenerilor multipli; evitarea transfuziilor sau utilizarea de sânge testat pentru CMV, efectuarea unei serologii CMV la primul consult prenatal. La diagnosticarea primoinfecţiei cu CMV materne, gravida poate opta pentru întreruperea sarcinii, dacă se confirmă afectarea fătului.

INFECŢIA CU VIRUSUL EPSTEIN-BARR (MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ) CIM-10: B27.1-B27.9)

Mononucleoza infecţioasă (MI) este o boală infecţioasă acută, determinată de virusul Epstein-Barr (VE-B), caracterizată clinic prin febră, amigdalită, tumefacţii ganglionare, spleno-hepatomegalie, prin apariţia de limfocite atipice şi anticorpi specifici şi nespecifici (eterofili) în sângele periferic.

ISTORIC. Primele descrieri ale bolii au fost publicate în 1885, de savantul rus N.F.Filatov, care a numit-o „inflamaţie ganglionară idiopatică". Mai târziu, în 1989, medicul german Pfeiffer a descris „febra ganglionară" la copii. În 1919, savanţii americani T. Sprunt şi F. Evans au evidenţiat modificările hematologice ale maladiei şi au denumit-o mononucleoză infecţioasă. În 1932, Paul şi Bunnel au demonstrat prezenţa anticorpilor eterofili în sângele acestor bolnavi. Savantul britanic Denis Burkitt, studiind datele epidemiologice ale cazurilor de tumori maxilare la copii din Africa de Est, pune baza descoperirii ulterioare a agentului patogen al MI (1959). M. Epstein şi Dj. Barr, în 1964, au izolat virusul, confirmat ulterior ca agent etiologic al mononucleozei infecţioase.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic al mononucleozei infecţioase în 75-90% din cazuri este virusul Epstein-Barr.

Virusul Epstein-Barr (V.E-B) face parte din familia Herpesviridae, subfamilia Gammaherpesvirinae, are formă sferică, un diametru de 180 nm şi un miez de acid dezoxiribonucleic. Acest miez-nucleu are un înveliş proteic cilindric, format din 162 de subunităţi sau capsomere. V.E-B este compus din următorii antigeni specifici – antigenul viral de capsidă VCA, antigenul precoce viral (EA), antigenul nuclear (EBNA) şi antigenul de membrană (MA). Însemnătatea lor biologică este diversă. Anticorpii care apar ca răspuns imunologic faţă de fiecare antigen sunt de 4 tipuri şi reprezentaţi sub formă de imunoglobuline M şi G. Replicarea virală are loc în mucoasa bucală, epiteliul canalului Stenon şi celulele scuamoase orofaringiene.

V.E-B a fost izolat de la bolnavi cu mononucleoză infecţioasă din celulele epiteliale ale mucoasei bucale şi glandele salivare, atât în perioada acută, cât şi ulterior mai multe luni.

În ţările cu climă temperată, virusul provoacă mononucleoză infecţioasă, în tropice – limfomul Burkitt, în China – cancerul nazofaringian.

V.E-B este virusul căruia i s-a stabilit pentru prima dată potenţialul oncogenic la om.

Limfotrop V.E-B pătrunde în limfocitele B, care sub influenţa genomului ADN viral încep să prolifereze la infinit. V.E-B poate să persiste îndelung în nucleul celulelor-ţintă, provocând maladii cromozomiale.

EPIDEMIOLOGIE. Mononucleoza infecţioasă este raspândită pe întregul glob. S-a dovedit că 70-90% din populaţie posedă încă din tinereţe anticorpi anti V.E-B. În afara formelor manifeste, există forme de infecţie inaparentă. La sugari şi copiii mici, boala este frecvent inaparentă. La adolescenţi şi adulţii tineri este mai frecvent manifestată clinic.

Morbiditatea prin mononucleoză infecţioasă prezintă mari varietăţi de la o ţară la alta, în funcţie de declararea bolii, care este obligatorie în unele ţări. În ţara noastră apare sporadic.

Sursa de infecţie este omul bolnav cu infecţie clinică manifestă sau inaparentă şi, posibil, purtătorii sănătoşi de virus. Convalescenţii elimină virusul un timp mai îndelungat (până la 1 an).

Modul de transmitere a infecţiei este aerogen, prin picături din secreţia nazofaringiană şi, mai frecvent, prin contact intim cu transfer oro-oral. Se transmite şi prin transfuzii de sânge sau plasmă (mononucleoza posttransfuzională, adesea cu icter), prin transplanturi. Copiii se molipsesc prin contact cu obiectele (jucăriile) contaminate, cu saliva celor bolnavi sau a purtătorilor de virus. Cele mai afectate grupe de vârstă sunt preşcolarii şi persoanele între 14 şi 25 de ani. Barbaţii se îmbolnăvesc mai des.

Au fost descrise cazuri de transmitere materno-fetală a V.E-B.

Receptivitatea este generală.

Incidenţa maximă a bolii este primăvara şi toamna.

Imunitatea după mononucleoza infecţioasă este durabilă. Anticorpii virusneutralizanţi care circulă în sângele convalescenţilor timp îndelungat protejează limfocitele B de o nouă contaminare cu V.E-B. Morbiditatea redusă la nou-născuţi şi copii sub un an permite de a presupune prezenţa imunităţii transplacentare.

PATOGENIE. V.E-B pătrunde în organism pe cale orofaringiană, de unde ajunge în limfocitele B din ţesutul limfoid faringian şi diseminează în întreg ţesutul limfoid. Virusul se leagă de receptorii specifici de pe limfocitele B, stimulează sinteza ADN şi induce formarea de noi antigeni: antigenul precoce (early antigen, EA) cu două subtipuri, antigenul capsidei virale (VCA), antigenul de membrană (MA), antigenul nuclear Epstein-Barr (EBNA), antigenul de membrană a limfocitului (LYDMA).

Virusul pătrunde în ganglionii limfatici, ficat şi splină pe cale limfogenă şi hematogenă, unde produce hiperplazie (poliadenite, sindromul hepatolienal). V.E-B, fiind un virus limfotrop, infectează preponderent celulele sistemului imun.

Răspunsul imun umoral se caracterizează prin creşterea titrului de anticorpi anticapsidă (IgM şi IgG anti VCA) în perioada de incubaţie şi în prodrom. Titrul anti VCA IgG scade în convalescenţă, dar rămâne detectabil toată viaţa.

La a 2-a – a 3-a săptămână de boală, titrul anti EA creşte, apoi scade în următoarele 2-3 luni. Titrul anticorpilor anti EBNA creşte în perioada tardivă şi rămâne detectabil toată viaţă.

Răspunsul imun celular se caracterizează prin proliferarea şi activarea limfocitelor T8, care distrug celulele infectate cu V.E-B. La limitarea proliferării celulelor B virus infectate un rol important revine celulelor NK.

În cursul mononucleozei infecţioase, apar şi anticorpi eterofili care rezultă dintr-o modificare a ţesuturilor-gazdă, sub influenţa V.E-B, fiind sintetizaţi de limfocitele atipice.

La sugari, datorită imaturităţii imunologice, infecţia cu V.E-B este inaparentă. La adolescenţi, infecţia ia forma clasică a mononucleozei infecţioase. La adulţi şi vârstnici, infecţia este atipică. Prezenţa mononuclearelor atipice în diferite organe conduce la hipertrofia acestora. Splina hipertrofiată devine friabilă şi se poate produce ruptura ei. În ficat au loc infiltraţia cu mononucleare în ariile portale, reacţia inflamatorie, leziuni parenchimatoase. S-a demonstrat relaţia strânsă dintre cancerul nazofaringian şi infecţia cu V.E-B. Ultimele studii epidemiologice sugerează relaţia posibilă dintre infecţia cu virusul Epstein-Barr şi boala Hodgkin.

Amigdalita pseudomembranoasă în infecţia cu V.E-B se explică ca rezultat al asociaţiilor viruso-bacteriene.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie variază între 7 şi 42 de zile, în medie constituie 10-14 zile, în cazuri post-transfuzionale – 42 de zile.

Debutul bolii poate fi brusc sau insidios, cu o durată de 4-5 zile şi semne nespecifice ale unei infecţii generale: febră, astenie, anorexie, cefalee, stare de rău general urmată de apariţia adenopatiilor şi durerii în deglutiţie.

Perioada de stare durează în medie 2-3 săptămâni. Tabloul clinic este extrem de variat atât ca durată, cât şi ca severitate. Cele mai importante semne clinice ale perioadei de stare sunt: febra, angina, poliadenopatia, splenomegalia.

Febra. Întâlnită în 80-90% din cazuri, cu oscilaţii între 37,5 şi 40°C, durează de la 7 până la 28 de zile, în medie două săptămâni. Nu există o curbă termică tipică pentru mononucleoza infecţioasă. Cedarea febrei, de obicei, coincide cu ameliorarea stării generale.

Angina. Reprezintă unul din cele mai importante şi frecvente (80-90%) sindroame ale mononucleozei infecţioase. Amigdalele sunt hipertrofiate şi hiperemiate, şi în mai mult de jumătate din cazuri sunt acoperite cu exsudat. Uneori, exsudatul ia aspectul falselor membrane, foarte asemănătoare celor din angina difterică. Angina poate fe eritematoasă sau purulentă – depuneri albicioase în foliculi sau lacune. Enantemul apare între a 3-a şi a 7-a zi a bolii şi constă din 15-20 de peteşii, care apar pe palatul moale şi luetă.

În formele severe, apare riscul de obstrucţie a căilor respiratorii superioare din cauza procesului inflamator masiv, cu edem local. Schimbările în nazofaringe, clinic se manifestă prin respiraţia nazală îngreunată, fără eliminări, cu gura deschisă, voce nazonată, faţă cu aspect „adenoidal".

Poliadenopatia constantă în 100% din cazuri, dar variabilă, survine înainte sau concomitent cu angina. Adenomegalia variază între 0,5 şi 3,0 cm în diametru, ganglionii limfatici fiind separaţi sau în conglomerate, duri, nedureroşi, neaderenţi şi nesupurativi. Cel mai frecvent apare adenopatia laterocervicală şi occipitală. Adenopatia poate fi generalizată. Pot fi afectaţi ganglionii limfatici axilari, inghinali, mediastinali şi mezenterici. Mezadenita poate fi confundată cu apendicita. Limfadenopatia persistă câteva săptămâni.

Splenomegalia apare în 50-75% din cazuri şi durează 2-3 săptămâni, mai rar două luni. Este un semn precoce al mononucleozei infecţioase. Foarte rar

splenomegalia este majoră şi se complică prin ruptură de splină (chiar după un traumatism minor). Palparea ei necesită atenţie. Dimensiunile maxime ale splinei se constată în a 4-a – a 10-a zi a bolii.

Febra, amigdalita, adenopatiile şi splenomegalia sunt cele mai caracteristice semne ale mononucleozei infecţioase.

Hepatomegalia, observată în 20-40% din cazuri, durează 2-4 săptămâni. Marginea ficatului devine consistentă, ascuţită, uneori rotunjită, la palpare este uşor dureroasă. În 5-10% din cazuri, apare un icter moderat scleral şi cutanat, care dispare odată cu dispariţia altor manifestări clinice. Tulburările funcţionale ale ficatului în mononucleoza infecţioasă sunt neînsemnate, formele grave de hepatită fiind excepţionale. În 80% din cazuri, testele hepatice sunt modificate.

Erupţia cutanată apare în 10-15% din cazuri sub formă de erupţii tip scarlatiniform, rubeoliform sau rujeoliform. Incidenţa acestui exantem creşte până la 90% în caz de administrare eronată a ampicilinei sau amoxicilinei în debutul bolii.

Simptome rar întâlnite (mai puţin de 1%) sunt:

- meningita, meningoencefalita, cerebelita, nevrita optică; poliradiculonevrita;
- mio-, pericardita (excepţional);
- pneumonii, pleurezii;
- orhita.

Perioada de convalescenţă se instalează când cedează febra şi angina. Adenopatia poate persista un timp mai îndelungat.

FORME CLINICE. Mononucleoza infecţioasă se clasifică, conform manifestărilor clinice, după tip, severitate şi evoluţie.

Forma tipică evoluează cu simptomele de reper (limfoadenopatie, spleno-hepatomegalie, angină şi modificări hematologice).

Forma atipică include formele fruste, latente şi formele viscerale.

Formele tipice pot fi uşoare (la sugari şi copii mici), medii şi severe. Criteriile de severitate ale bolii sunt intensitatea intoxicaţiei, gradul hipertrofiei ganglionilor limfatici, caracterul afecţiunilor în oro- şi nazofaringe, nivelul spleno-hepatomegaliei şi datele hematologice (procentul de mononucleare atipice). Formele atipice, de regulă, sunt uşoare, excepţie fac formele cu afecţiuni viscerale care decurg grav.

EVOLUŢIE. Mononucleoza infecţioasă evoluează ciclic, fără complicaţii sau cu complicaţii şi recăderi. Uneori, boala ia un caracter persistent, cu oboseală, dureri în gambe, slăbiciune, splenomegalie, menţinerea modificărilor hematologice şi trecerea în formă cronică care durează luni şi ani de zile.

COMPLICAŢII.

Complicaţiile specifice prin virusul Epstein-Barr nu sunt frecvente: anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, agranulocitoză, insuficienţă hepatică acută, edem glotic, sindrom Reye.

Suprainfecţiile bacteriene (angine stafilo-streptococice, otite, sinuzite etc.).

Complicaţiile neurologice apar în 1-2% din cazuri (meningita seroasă).

Ruptura splinei este o complicaţie foarte rară, fiind datorată friabilităţii crescute a splinei determinate de infiltraţia puternică cu limfocite şi monocite. Poate surveni spontan sau accidental prin palpare sau mişcări bruşte. Se manifestă clinic prin dureri considerabile în hipocondrul stâng şi stare de şoc.

Alte complicaţii sunt: orhita, pancreatita.

Mononucleoza infecţioasă la sugari se manifestă prin aceleaşi simptome clinice, ca şi la copiii mai mari, însă poate avea unele particularităţi.

În debutul bolii la sugari în 50% din cazuri se determină rinită şi tuse, în primele zile ale bolii respiraţia poate fi îngreunată, faţa, pleoapele şi ţesutul adipos cervical edemaţiate, poliadenie. Angina, mai frecvent cu depuneri, apare precoce în primele 3 zile de la debut. La copiii mici sunt mult mai frecvente erupţiile cutanate. În sângele periferic se determină neutrofilie cu deviere spre stânga. Testele serologice la ei sunt rar pozitive şi în titre mult mai mici. Evoluţia bolii la copii mici este favorabilă spre vindecare completă. Sunt descrise cazuri de mononucleoză infecţioasă la nou-născuţi, ale căror mame au suportat boala în timpul graviditătii. În sânge la aceşti nou-născuţi se determină mononucleare atipice.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul mononucleozei infecţioase se bazează pe date clinice (febră, angină cu depuneri pe amigdale, adenopatie mai frecvent a ganglionilor limfatici occipitali şi laterocervicali, hepato-splenomegalie, tablou hematologic caracteristic, evidenţierea anticorpilor eterofili în titru semnificativ şi anticorpilor antivirus Epstein-Barr.

Tabloul hematologic. În mononucleoza infecţioasă sunt caracteristice: leucocitoza (10 -20 ·10⁹/l), la 80% din pacienţi – normocitoza sau leucopenia. În leucogramă – limfo-monocitoză până la 60-90%. Din limfocite, cel puţin 10-15% sunt limfocite atipice (virocite sau imunocite, „celule albastre"). Limfocitele atipice sunt limfocite cu citoplasma de culoare albastră-închisă, cu vacuole, cu nucleu rotund sau oval lobulat, fără nucleoli; se întâlnesc în 86% din cazuri şi se menţin mai mult timp.

Pentru diagnostic este importantă şi durata prezenţei peste 7-10 zile a virocitelor care sunt frecvente în proporţie mai mică (sub 10%) şi pe perioade mai scurte în alte viroze (rubeolă, rujeolă, varicelă, herpes zoster, adenoviroze, hepatită virală). În general, nu se constată anemie, iar trombocitele sunt în număr normal. Măduva osoasă are aspect normal. Examenul histologic, biopsia ganglionară indică o hiperplazie simplă, cu proliferare histiocitară şi prezenţă de celule hiperbazofile.

Modificări biochimice: apar la 80% din bolnavii de hepatită mononucleozică, se manifestă prin sindromul de citoliză – creşterea moderată a ALT, AST, fosfatazei alcaline, bilirubinei ş.a.

Diagnosticul etiologic:

I. Analiza imunoenzimatică

1. Anticorpii eterofili (aglutinine) în ser faţă de hematiile unor animale (testul Paul-Bunnel) apar precoce şi persistă câteva săptămâni, titrul maxim fiind pozitiv în peste 80% din cazuri. Copiii mici rareori dau un răspuns imun pozitiv. Anti-

corpii eterofili se izolează uneori în serul sangvin la persoanele sănătoase, apar de asemenea în boala serului survenită după administrarea serului de cal. Testul pentru decelarea anticorpilor eterofili se poate face simplu şi rapid pe lamă.

2. Anticorpii faţă de V.E-B apar în sângele bolnavilor cu mononucleoză infecţioasă şi servesc pentru diagnosticul specific al bolii, aprecierea stadiului şi formei clinice a bolii (*tabelul 5*):

- anticorpii IgM faţă de antigenul capsidic (VCA- IgM) indică o infecţie acută;
- anticorpii faţă de antigenul precoce (EBV-EA), detectabili la 70% din pacienţi în infecţia acută;
- anticorpii faţă de antigenul nuclear (EBNA), care apar la 1-2 luni de la debutul bolii (evidenţă de infecţie recentă);
- anticorpii IgG faţă de antigenul capsidic (VCA-IgG) prin tehnica imunofluorescentă. Nivelul maxim de anticorpi se constată în săptămânile a 3-a – a 4-a, persistă mai mult de 1 an. Un singur test nu este suficient.

Toate aceste teste specifice nu sunt teste de rutină. Ele pot servi numai în cazurile dificile de diagnostic.

Tabelul 5

Anticorpii specifici şi RPL în infecţia cu virusul Epstein-Barr

Variante de evoluţie a MI cu V.E-B	Profilul anticorpilor				RPL (PCR)
	VCA IgM	VCA IgG	EA IgG	EBNA IgG	
Perioada acută	+ sau +/–	– sau +/–	+	–	+++
Perioada de convalescenţă	– sau +/–	+/–	+/–	+/–	–
Infecţia latentă		+	–	+	+
Infecţia latentă în reactivare	–/+	+	+	+	+++
Perioada postinfecţioasă: - precoce - tardivă	 + –	 + – sau+	 + –	 + +	 + –
Purtători sănătoşi	–	– sau +/–	–	+	

I. Imunofluorescenţa indirectă permite determinarea antigenului precoce, se face cu frotiu din cultura de limfocite infectate cu virusul Epstein-Barr + diluţie de ser a bolnavului + anticorpi fluorescenţi antiglobulină umană. Pentru diagnostic este necesar un titru de peste 1/80 urmărit în dinamică.

II. Concomitent cu determinarea anticorpilor specifici anti V.E-B, confirmarea diagnosticului MI este posibilă prin depistarea ADN V.E-B prin RPL în ser. ADN V.E-B poate fi decelat şi în cazul reactivării infecţiei latente.

III. Alte teste pentru anticorpii specifici: reacţia de fixare a complementului (RFC), reacţia de precipitare. Seroconversia este semnificativă pentru diagnostic.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL. În funcție de sindromul dominant, mononucleoza infecțioasă se diferențiază de infecțiile respiratorii acute, amigdalitele bacteriene și virale, leucemia acută, anemia pronunțată, leucemia limfatică cronică (ganglioni voluminoși, hiperleucocitoză, limfoblaști în sângele periferic și medular), toxoplasmoză (adenopatii, uneori angină cu erupții, absența anticorpilor antivirus, prezența anticorpilor antitoxoplasmici), rubeolă, rujeolă, alergiile medicamentoase, hepatitite virale A,B,C, sindromul mononucleozic în alte boli (infecția cu CMV, adenoviroze, infecția HIV și SIDA etc.), care, clinic și hematologic, sunt similare mononucleozei infecțioase, dar în care lipsesc anticorpii, atât specifici, cât și eterofili.

PROGNOSTIC. În fond este favorabil. Uneori în cazurile severe, după faza acută a bolii, urmează o lungă perioadă de astenie. Boala evoluează, de obicei, spre vindecare în 2-4 săptămâni, sechelele fiind rare. S-au raportat, extrem de rar, bolnavi cu mononucleoză infecțioasă, care au progresat către o boală limfoproliferativă severă.

TRATAMENT. În mononucleoza infecțioasă, formele tipice și necomplicate, se utilizează tratamentul simptomatic.

Tratament etiologic în mononucleoza infecțioasă nu există. Aciclovirul, cu succes folosit în tratamentul altor infecții herpetice, în mononucleoza infecțioasă nu este eficient.

În faza acută a bolii, repausul la pat este obigatoriu. Eforturile fizice trebuie evitate atâta timp cât persistă splenomegalia și modificările electrocardiogramei.

Dieta poate fi bogată, dar se menajează ficatul care este foarte frecvent afectat. Pentru igiena corespunzătoare a cavității bucale se recomandă gargară cu fiertură de mușețel, faringosept.

Tratamentul patogenic și simptomatic se face cu antipiretice (paracetamol, ibuprofen), antihistaminice (suprastină, taveghil), a.ursodezoxicolic și hepatoprotectoare în caz de afectare a ficatului, diuretice, vitamine.

Antibioticele sunt indicate în suprainfecțiile bacteriene. Preferențial se indică penicilină, eritromicină sau cefalosporine în doze de vârstă. Trebuie de reținut că **ampicilina și amoxicilina sunt contraindicate în mononucleoza infecțioasă**, întrucât în 70% din cazuri provoacă reacții alergice grave (erupții cutanate, sindromul Quinque, dermatită toxicoalergică).

Sunt informații despre eficiența în mononucleoza infecțioasă a interferonilor și remediilor antivirale: arbidol etc.

În formele severe ale bolii cu risc de obstrucție a căilor respiratorii superioare prin edem faringotonzilar pronunțat, adenopatii mari, hepatosplenomegalie, complicații nervoase sau anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică se indică corticosteroizi (prednisolon, dexametazon), în doze după prednisolon: 2-2,5 mg/kg/24 de ore, 5-7 zile. Ruptura splinei se tratează chirurgical și cu transfuzii de sânge.

PROFILAXIE. Profilaxia specifică a mononucleozei infecțioase nu este deocamdată determinată. Boala face parte din lista bolilor de declarare obligatorie. Măsuri antiepidemice în focar nu se efectuează. Pacientul în perioada acută a bolii se izolează pentru 10-12 zile. Se practică dezinfecția obiectelor folosite de bolnav.

INFECŢIILE CU ENTEROVIRUŞI

INFECŢII ENTEROVIRALE NEPOLIOMIELITICE (ENTEROVIROZE) (CIM10:B34.1)

Enterovirozele reprezintă un grup de boli infecţioase acute determinate de viruşii Coxsackie şi ECHO, caracterizaţi prin multiple forme clinice de la uşoare şi portaj până la extrem de severe, cum sunt meningoencefalita, miocardita, mialgia, encefalomiocardita la nou-născuţi etc.

ISTORIC. Viruşii Coxsackie au fost izolaţi pentru prima dată în 1948, în localitatea Coxsackie (lângă New York), din masele fecale ale unui copil cu boală paralitică asemănătoare poliomielitei. Viruşii ECHO (Enteric Cytopatogenic Human Orphan) au fost izolaţi de Enders în 1951. Primele descrieri ale unei erupţii de mialgii se marchează în 1874 în Islanda (Fiuseu), ale meningitei seroase – în Paris (1910-1913) şi în Ţările Scandinave (1922-1924). Începând cu 1950, aceste maladii s-au răspândit pe intregul glob, mai ales în Europa şi America de Nord. Din 1957 se descriu erupţii de enteroviroze şi pe continentul Asiatic, inclusiv în China, unde ultima epidemie a avut loc în 2008, în care au fost înregistrate 27,5 mii de cazuri la copii, dintre care 39 de cazuri letale. În Republica Moldova, ultima epidemie cu enteroviroze s-a înregistrat în 1999 cu 3462 de pacienţi. Este necesar de a menţiona că multe cazuri ale bolii nu se declară.

ETIOLOGIE. Agenţii cauzali ai enterovirozelor fac parte din familia Picornaviridae, genul Enteroviridae, la care se alătură viruşii poliomielitici (3 tipuri), viruşii Coxsackie (29 de serotipuri: subgrupul A cu 23 de serotipuri şi subgrupul B cu 6 serotipuri), viruşii ECHO (32 de serotipuri). Enteroviruşii au ca habitat principal şi sediu de multiplicare tubul digestiv, intrucât pot fi izolaţi din secreţiile faringiene şi materiile fecale. Conţin ARN, sunt rezistenţi în mediul extern şi un timp îndelungat pot fi depistaţi în ape curgătoare, bazine de apă, lacuri, lapte, pâine, legume şi materii fecale. La încălzire şi fierbere, se inactivează rapid. De rând cu viruşii Coxsackie şi ECHO, mai sunt cunoscute încă 5 tipuri de enteroviruşi (68-71 şi 73). Tipurile 68 şi 69 provoacă boli respiratorii şi gastrointestinale, 70 – conjunctivita hemoragică, 71 a fost depistat la pacienţi cu meningite şi meningoencefalite. Enterovirusul 72 este virusul hepatitei A.

EPIDEMIOLOGIE. Asemenea altor infecţii intestinale, bolile provocate de enteroviruşi sunt mai frecvenţi vara şi toamna. Răspândirea lor în populaţie este de proporţii mari, deoarece enteroviruşii pot fi izolaţi din scaunele multor persoane cu diferite afecţiuni sau a celor sănătoase. Circa 1/3 din copiii sănătoşi pot excreta unul din enteroviruşi. Aceşti viruşi pot habita şi în faringe, făcând astfel posibilă transmiterea infecţiei pe cale aeriană. **Sursa de infecţie** o constituie bolnavii cu forme clinice manifeste, fruste, asimptomatice şi purtătorii sănătoşi de viruşi, incidenţa cărora atinge 80% din totalul infecţiilor.

Enterovirozele **se transmit** prin contact direct cu bolnavii pe cale digestivă şi aeriană, precum şi indirect, prin apă, alimente. Nu se exclude transmiterea transplacentară.

Receptivitatea copiilor la enteroviroze este generală, îndeosebi la vârsta de 3-10 ani. Copiii până la 3 luni posedă imunitate transplacentară. Adulţii se îmbolnăvesc foarte rar, întrucât ei obţin imunitate în urma formelor inaparente ale bolii.

Enterovirozele sunt destul de contagioase şi se răspândesc uşor în colectivităţi de copii, declanşând uneori epidemii. Cercetările privind circulaţia enteroviruşilor în colectivitaţile de copii din Moldova au indicat o frecvenţă de 13,5-72,2% (în funcţie de sezon şi vârstă).

Sezonalitatea. Incidenţa enterovirozelor sporeşte la începutul verii, atingând nivelul maxim în lunile de toamnă. **Imunitatea** postinfecţioasă se consideră durabilă, specifică de tip.

PATOGENIE. Poarta de intrare a viruşilor Coxsackie şi ECHO este tubul digestiv, precum şi căile respiratorii superioare. În celulele epiteliale şi formaţiunile limfoidale are loc replicarea viruşilor. Multiplicarea lor intestinală este enormă. Ulterior se produce viremia primară şi virusul pătrunde în diferite organe şi sisteme în care se multiplică, realizând virusemie secundară, provocând meningită seroasă, meningoencefalită, miozită şi mialgii acute, miocardită, hepatită etc., cu excepţia sistemului respirator, ceea ce permite diferenţierea de IRA. În primele zile de boală, virusul se localizează în faringe, iar din materiile fecale poate fi izolat continuu, până la 5-6 săptămâni. În majoritatea cazurilor, are loc afectarea mucoasei orofaringiene, însă destul de frecvent pot fi afectate concomitent multiple organe şi sisteme, ca rezultat apar forme asociate ale bolii. S-a demonstrat deja că unul şi acelaşi virus poate provoca diferite forme clinice ale bolii. Este necesar de a menţiona însă că unele serotipuri de viruşi Coxsackie şi ECHO prezintă afinitate pentru anumite organe, fapt confirmat prin multiple erupţii de infecţii enterovirale cu predominarea anumitor forme clinice ale bolii (meningită seroasă sau mialgie, miocardită, conjunctivită etc.).

Actualmente sunt cunoscute nu numai forme acute ale enterovirozelor, dar şi cronice, prin persistenţa virusului în organism (uveită cronică, hepatită cronică, encefalită subacută etc.).

MORFOPATOLOGIE. Modificările morfologice se manifestă în formele severe ale acestor infecţii, preponderent cu afectarea sistemului nervos central, miocardului, altor organe şi sisteme. Leziunile în SNC produse de diferite serotipuri de enteroviruşi sunt identice. În caz de meningită sau encefalită, se constată o congestie difuză a meningelui, infiltrate şi leziuni degenerative ale neuronilor cu caracter difuz sau în variate segmente ale SNC (trunchi cerebral, hipotalamus, bulb, măduvă etc.). În miocardită, cordul este mărit, cu infiltraţie difuză a miocardului. În formele generalizate: edem şi infiltraţie celulară a pleurei, leziuni congestive, hemoragii şi necroze ale tractului respirator, necroză focală în pancreas şi suprarenale, edem şi hemoragii ale celulelor seminale în caz de orhită etc.

TABLOUL CLINIC. Spectrul clinic al infecţiilor cu viruşii ECHO şi Coxsackie variază de la infecţii inaparente până la boli grave, în funcţie de forma clinică a bolii:

Conform sindromului clinic de bază:

A. Cu afectarea preponderentă a SNC:
- forma paralitică (spinală, bulbospinală, pontină);
- meningita seroasă (aseptică) acută CIM-10: A.87.0; L.02.0;
- encefalita, meningoencefalita (CIM 10:A 85.0).

B. Cu afectarea preponderentă a mucoaselor şi a pielii:
- herpangină;
- exantem enteroviral;
- stomatită veziculoasă;
- gingivo-stomatită herpetică (boala „gură, mână, picior");
- conjunctivită acută hemoragică;
- forma catarală (rinită acută, laringită, laringotraheobronşită, pneumonii).

C. Cu afectarea preponderentă a muşchilor:
- mialgie epidemică;
- miocardită;
- encefalomiocardita nou-născutului.

D. Alte forme:
- febră nediferenţiată („boală minoră");
- diaree acută;
- hepatită;
- mezadenită;
- pancreatită;
- orhită, orhoepididimită;
- glomerulonefrită etc.

FORME CLINICE:

1. **Tipice:**
   - Forme separate conform sindromului clinic de bază.
   - Forme asociate (două sau mai multe sindroame clinice).
2. **Atipice:**
   - frustă;
   - inaparentă;
   - hipertoxică.

Conform gradului de severitate a bolii:
- uşoară;
- medie;
- severă.

Conform evoluţiei bolii:
- abortivă;
- acută;
- trenantă;
- cronică.

TABLOUL CLINIC. În pofida multitudinii de sindroame clinice ale acestor infecţii, se pot evidenţia unele simptome caracteristice tuturor formelor clinice ale bolii. **Perioada de incubaţie** durează 2-10 zile (mai frecvent 2-4 zile). Boala începe acut, uneori brusc, cu febră până la 39-40°C, cefalee, vertij, slăbiciuni, inapetenţă, tulburări de somn, vome repetate. Pentru toate formele clinice este caracteristică hiperemia tegumentelor, îndeosebi a feţei, gâtului, trunchiului, injectarea sclerelor, apariţia erupţiilor maculo-papuloase. În faringe se marchează hiperemia mucoaselor, granulaţie fină pe stâlpii amigdalieni, vălul palatin şi peretele posterior al faringelui. Ganglionii limfatici periferici sunt puţin măriţi, nedureroşi.

Meningita seroasă („aseptică"). Poate fi produsă de viruşii Coxsackie A şi B, precum şi ECHO (serotipurile Coxsakie A_7, A_9, B_2, B_5, ECHO 2, 4, 6, 9, 11, 18, 25, 30 etc.). Meningita acută seroasă este unul din cele mai comune sindroame ale acestei infecţii. Boala se caracterizează prin debut acut cu febră (39-40°C), cefalee, vome, convulsii, uneori dureri abdominale, mialgii puternice. Se pot asocia faringita acută, exantemul rubeoliform, herpangina. Faciesul bolnavului este hiperemiat, păstos, sclerele injectate. Din primele zile apar semne meningiene: redoarea cefei, simptomele Kernig şi Brudzinschi, reflexele abdominale abolite. Adesea sindromul meningian este moderat, incomplet şi se menţine doar câteva zile. În unele cazuri, în lipsa semnelor meningiene LCR prezintă modificări caracteristice şi viceversa – tabloul clinic e manifest, iar LCR nemodificat. În LCR se constată de la câteva zeci până la câteva sute de celule (200-300 μl), rar mai mult. La început sunt prezente polinucleare, care pot chiar predomina. Ulterior, în evoluţie, ele sunt substituite de mononucleare (limfocite). Astfel, pleiocitoza iniţial este neutrofil-limfocitară, ulterior limfocitară. Proteinorahia este uşor crescută, clorurorahia şi glucorahia sunt normale.

Manifestările clinice ale meningitei seroase se menţin 3-5 zile, iar LCR se normalizează numai în a 3-a – a 4-a săptămână de la debut. Curba temperaturii poate avea 2-3 unde. Sunt posibile recăderi; 2-3 luni persistă astenia şi sindromul hipertensiv cu cefalee, vome periodice etc. Incidenţa meningitei seroase enterovirale se majorează vara şi toamna, sunt posibile şi epidemii.

Forma paralitică cel mai frecvent este realizată de virusul Coxsackie A. Ca formă clinică se întâlneşte rar. Fac această boală copiii mici. Boala începe acut, cu febră, catar respirator, apoi apar paralizii flasce. Paraliziile se instalează brusc, pe neaşteptate, starea generală rămânând nemodificată. Se dereglează mersul, apar slăbiciuni în extremităţile inferioare, rar superioare. Tonusul muscular în extremitatea afectată şi reflexele osteotendinoase sunt diminuate. LCR – fără schimbări. Uneori pot interveni paralizii faciale, ale altor nervi cranieni şi paralizii de tip periferic. Enteroviroza, forma paralitică, are aspectul poliomielitei tipice, însă, spre deosebire de poliomielită, evoluează uşor fără sechele importante.

Encefalita. Boala începe acut, cu febră 39-40°C, frisoane, vome, apoi apar dereglări de conştiinţă, convulsii, semne de focar cerebral. Pot fi şi manifestări bulbare (disfagie, insuficienţă respiratorie şi cardiovasculară). În LCR se atestă

pleiocitoză minimă, însă proteinorahia poate atinge cifre majore. De cele mai multe ori, evoluţia este benignă, fără sechele, însă în unele cazuri la copii până la 3 ani pot fi mono- şi hemipareze. În ultimii ani au fost dovedite şi forme cronice de meningoencefalită provocată de viruşii ECHO (serotipul 11), mai rar Coxsackie A şi B la pacienţii cu agamaglobulinemie.

Herpangina este provocată mai frecvent de virusul Coxsackie A, rareori de viruşii Coxsackie B şi ECHO. Se îmbolnăvesc copiii de diferite vârste. Debutul este brusc, cu febră mare, dureri în gât, slăbiciuni, cefalee, vome, dureri abdominale, mialgii. Pe amigdale peretele posterior al faringelui, stâlpii amigdalieni şi vălul palatin apar vezicule mici cu arie de hiperemie în jur. Ele ulcerează rapid, formând eroziuni superficiale, care se vindecă complet în 5-7 zile. Ganglionii limfatici cervicali sunt puţin măriţi, indolori. Deseori se asociază cu exantemul enteroviral şi diaree.

Exantemul enteroviral (Febra de Boston) este mai frecvent provocat de variate tipuri ale virusului ECHO, dar poate fi realizat şi de viruşii Coxsackie. Debutul este acut, cu febră, cefalee, vome, mialgii, dureri abdominale, sclerită, semne rispiratorii, iar la copii mici – cu diaree. Pe faţă, torace, rar pe extremităţi simultan apar erupţii la a 2-a – a 3-a zi de boală. Caracterul erupţiilor poate fi scarlatiniform, rubeoliform, pot fi şi elemente hemoragice, fără prurită, menţinându-se câteva ore sau 1-2 zile şi dispar fără urme. Această formă adesea este asociată cu herpangina, mialgia, meningita seroasă şi alte forme clinice.

Unul din variantele exantemului enteroviral este sindromul „gură, mână, picior" (Hand-Fuss-Mund-Krankhelt), prescurtat HFMK – provocat de viruşii Coxsackie A (serotipurile 5,10,16) şi caracterizat clinic prin intoxicaţie generală şi febră moderată. Simultan pe degetele mâinilor, pe tălpi apar erupţii – vezicule de 1-3 mm cu o arie de hiperemie în jur. Vezicule pot apărea şi pe mucoasa bucală (limbă, obraji), transformându-se rapid în eroziuni. Acest sindrom poate fi asociat cu alte forme clinice caracteristice enterovirozei şi se întâlneşte rar.

Forma catarală are aspectul unei rinofaringite, pneumonii, bronşite, laringite, uneori apare sindromul de crup. Evoluţia bolii este uşoară în cazuri singulare.

Mialgia epidemică (pleurodinia epidemică, sau boala Bornholm) este provocată mai frecvent de viruşii Coxsackie B. Debutul este brusc, cu febră înaltă (38-40°C), frisoane, vome, cefalee, mialgii toracice şi abdominale puternice, care îşi fac apariţia, de asemenea, pe neaşteptate. Din cauza durerilor, respiraţia este îngreunată, superficială. Uneori durerea poate fi difuză, muşchii abdominali se contractă, însă semnele de iritare peritoneală lipsesc. Criza de durere durează de la 30-40 sec. – până la câteva minute. Pe parcursul zilei crizele se pot repeta. Uneori boala are o evoluţie ondulantă. După 1-3 zile de temperatură normală şi stare generală satisfăcătoare pot aparea noi crize de mialgie cu febră şi alte semne de intoxicaţie. Boala durează 3-10 zile. Mialgia epidemică poate fi însoţită de meningită seroasă, herpangină şi alte sindroame ale acestei infecţii. Herpangina, exantemul enteroviral, mialgia epidemică sunt considerate markerii clinici ai infecţiei enterovirale.

Miocardita şi encefalomiocardita nou-născutului, de cele mai multe ori, sunt provocate de viruşii Coxsackie B (diverse serotipuri). Sunt răspândite la nou-nascuţi şi copii în primele luni de viaţă. Copiii se pot molipsi după naştere de la mamă, personalul medical, cel mai frecvent pe cale aeriană. Transmiterea infecţiei poate fi şi transplacentară. Miocardita cu virusul Coxsackie la nou-născut este foarte gravă, copilul prezentând: febră, tahicardie, zgomote cardiace asurzite, dispnee, cianoză, colaps şi deces rapid. Sindromul de deces subit la copii în primele luni de viaţă poate fi determinat de această infecţie. În cazurile neletale, evoluţia este de lungă durată, cu recuperare lentă.

În cazul în care miocardita este asociată cu encefalita, apar convulsii, fontanela e bombată, iar analiza LCR prezintă pleiocitoză mixtă sau limfocitară. Evoluţia bolii e severă, adesea survine decesul.

Febra enterovirală (Boală minoră; Febră de 3 zile) este cea mai frecventă formă a infecţiei enterovirale şi poate fi produsă de diverse serotipuri ale viruşilor Coxsackie şi ECHO. Se caracterizează prin debut acut, cu febră, cefalee, semne catarale moderate. Faţiesul este hiperemiat, sclerele injectate, ganglionii limfatici periferici uşor tumefiaţi. Maladia durează 2-4 zile, rareori mai mult, cu unde febrile. Diagnosticul clinic este imposibil.

Diareea acută e caracteristică preponderent pentru sugari. Debutul este acut cu febră, catar respirator (nas înfundat, tuse, hiperemia mucoasei orofaringelui). Concomitent cu semnele catarale, la copii apar scaune diareice (5-10 ori pe zi), apoase, nedigerate, rareori cu puţine mucozităţi. Se pot asocia vome, meteorism, simptome de deshidratare. Colita nu este caracteristică. Boala durează 1-2 săptămâni.

În infecţia cu viruşii Coxsackie şi ECHO, se pot realiza şi alte forme clinice: mezadenita, conjunctivita acută hemoragică, pancreatita, orhita etc., însă tabloul clinic nu posedă ceva specific acestei infecţii. Diagnosticul poate fi stabilit numai în cazuri asociate cu cele mai frecvente forme tipice (herpangina, meningita seroasă, mialgia etc.) şi confirmat prin investigaţii speciale.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul enterovirozei poate fi suspectat în baza datelor epidemiologice şi tabloului clinic în cazurile în care boala evoluează cu meningită seroasă, herpangină, mialgii etc. Etiologia se precizează prin examene virusologice (LCR, materii fecale, secreţii orofaringiene) sau prin RPL (determinarea genomului viral). Izolarea viruşilor Coxsackie şi ECHO din materiile fecale şi orofaringe nu confirmă diagnosticul, deoarece la copii este foarte răspândit portajul acestor viruşi. Din aceste considerente, este necesar ca prin reacţii serologice (reacţia de neutralizare, reacţia de hemaglutinoinhibare, reacţia de fixare a complementului) să se constate o creştere (în seruri perechi) a titrului anticorpilor specifici (de 4 ori şi mai mult). Anticorpii ating titrul maxim peste 2-3 săptămâni şi se menţin cel puţin 3 ani.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Se face cu meningite acute, boli eruptive, poliomielită, paralizii acute flasce, boli abdominale acute, colecistită, pancreatită, boli diareice etc.

TRATAMENT. În majoritatea cazurilor, pacienţii cu boli enterovirale se tratează la domiciliu. Se spitalizează numai bolnavii cu forme severe ale bolii: meningită seroasă, meningoencefalită, encefalomiocardită la nou-născuţi, miocardită etc.

Tratamentul etiologic nu e cunoscut până în prezent. Tratamentul simptomatic şi patogenic constă în: analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, antihistaminice. Formele paralitice se tratează ca poliomielita. În meningită şi meningoencefalită se indică deshidratarea (glucoză 10%, sulfat de magneziu 25%), diuretice, anticonvulsive la necesitate; în encefalită, encefalomiocardită la nou-născuţi, miocardită se indică corticosteroizi, glicozide cardiace, cardiotrofice. În mialgia epidemică – antiinflamatoare nesteroidiene, analgezice. La necesitate se efectuează terapia de dezintoxicare. Antibioterapia se prescrie numai în cazurile cu suprainfecţii bacteriene (pneumonii, otită etc.).

PROFILAXIE. Profilaxia specifică nu este elaborată. Profilaxia nespecifică se reduce la diagnosticul precoce, izolarea bolnavilor pentru 10 zile şi efectuarea tuturor măsurilor antiepidemice nespecifice.

POLIOMIELITA (PARALIZIA INFANTILĂ, BOALA HEINE-MEDIN) (CIM-10:A80.1-A80.2)

Poliomielita (din lat. *Polio* – gri, *mielon* – măduva spinării) este o boală virală acută, transmisibilă, preponderentă la copii, ce realizează mai frecvent sindromul pseudogripal sau gastrointestinal şi mai rar paralizii flasce acute, atrofie musculară şi sechele motorii.

Cunoscută fiind din antichitate, poliomielita a fost descrisă abia în a. 1840, de savantul german J. Heine, apoi în a. 1887, de savantul suedez O. Medin. În a. 1908, K.Landsteiner şi E.Poper au izolat virusul *polio* din măduva spinării a unui bolnav decedat în urma poliomielitei, demonstrând etiologia virală a acestei boli. În a. 1949, Enders, Weller şi Robbins (Premiul Nobel) au izolat virusul pe culturi de ţesuturi, creând condiţii favorabile penru obţinerea vaccinului antipoliomielitic aplicat ulterior pe scară largă în populaţia infantilă, ceea ce a condus la eliminarea bolii în zonele respective.

În prezent, prin aplicarea unui program global de imunizare, OMS speră să se obţină eradicarea globală a poliomielitei.

ETIOLOGIE. Virusul poliomielitic face parte din familia Picornaviridae (*pic.* – mic, *rna* – acid ribonucleic), genul Enterovirus. Sunt 3 tipuri dc virus poliomielitic: tipul I (Brunhilde), deosebit de patogen, cauzează peste 75% din formele paralitice; tipul II (Lanşing) – 20% din cazuri, determinând forme subclinice şi tipul III (Leon) – 3-5%.

Virusul poliomielitic se cultivă pe celule de rinichi de maimuţă, pe celule amniotice umane şi celule tumorale, în care produce modificări citopatice caracteristice ce pot fi neutralizate prin seruri specifice. Este rezistent la mediu, persistă

în apă 100 de zile, în materii fecale – circa 6 luni, dar degradează sub acţiunea razelor ultraviolete, dezinfectantelor, la fierbere.

EPIDEMIOLOGIE. Polioviruşii infectează numai omul şi nu există rezervor animal.

Sursa de infecţie o constituie bolnavii de poliomielită, forme paralitice sau aparalitice, cu infecţii inaparente şi purtătorii de virus (sănătoşi şi convalescenţi).

Bolnavii de poliomielită elimină virusul prin secreţii nazofaringiene cu 4-5 zile înainte şi 5-10 zile după debutul bolii. Virusul poliomielitic este prezent în materiile fecale în prima săptămână a bolii – când bolnavul prezintă cea mai mare contagiozitate, continuând încă câteva săptămâni sau chiar luni de zile. În secreţiile rinofaringiene, virusul este prezent în primele 1-2 săptămâni, mai ales în primele 3-5 zile.

Contagiozitatea poliomielitei este foarte mare, fiind comparată cu rujeola, deosebindu-se prin faptul că la rujeolă apar totdeauna forme tipice, iar în poliomielită 95% din infecţii rămân inaparente. Contagiozitatea maximă se situează în ultimele zile de incubaţie şi în prima săptămână de boală, bolnavul rămânând contagios circa 8 săptămâni.

Purtătorii sănătoşi elimină virusul poliomielitic prin materiile fecale câteva săptămâni. Nu există portaj cronic.

Căile de transmitere sunt: fecal-orală, aerogenă prin picături, hidrică şi de contact. Transmiterea se realizează prin contact direct interuman între sursele de infecţie şi persoanele receptive. Este posibilă şi transmiterea indirectă a virusului polio prin obiecte, apă şi alimente contaminate.

Receptivitatea faţă de poliomielită ca infecţie este generală, însă foarte puţini din cei infectaţi fac boala paralitică. Mai frecvent sunt afectaţi de poliomielită copiii până la vârsta de 5 ani. Copiii născuţi de mame imune posedă o imunitate pasivă care dispare în 3-4 luni. Se pot îmbolnăvi adolescenţii şi adulţii.

Imunitatea postinfecţioasă este specifică de tip şi durează toată viaţa. Nu există imunitate încrucişată între cele 3 tipuri de poliovirus. Reîmbolnăvirile sunt provocate de alt tip de virus poliomielitic. Aplicarea corectă a vaccinării antipoliomielitice conduce la reducerea rapidă a morbidităţii prin poliomielită.

În prezent, majoritatea ţărilor nu mai raportează cazuri de poliomielită. În unele ţări se înregistrează cazuri sporadice fără caracter sezonier. Însă orice gol în vaccinarea antipoliomielitică determină reapariţia de epidemii (a. 1996, Albania – 138 de cazuri, Jugoslavia – 24 de cazuri; a. 1997, Turcia – peste 12 cazuri; a. 2010, Tadjikistan – 458 de cazuri). Cazurile de poliomielită, care mai apar în ţările cu populaţie vaccinată antipoliomielitic, pot fi:

a) poliomielită cu virus polio sălbatic la copii rămaşi nevaccinaţi;

b) poliomielită vaccinasociată, prin virusul poliomielitic din vaccin.

Eradicarea globală a poliomielitei (eliminarea bolii clinice şi excluderea virusului polio sălbatic din natură) e posibilă prin acoperirea vaccinală a peste 90% din copii în vârstă de până la 7 ani şi prin reimunizări conform calendarului naţional de imunizare.

PATOGENIE. Virusul poliomielitic pătrunde în organism pe căile digestivă şi aeriană. Maladia decurge în 3 stadii:

a) stadiul digestiv: virusul se multiplică în celulele epiteliale din faringe şi intestin şi în ţesutul lor limfatic (amigdale, ganglioni limfatici, plăci Peyer).

Majoritatea cazurilor de boală rămân în acest stadiu subclinic, dar imunizant, datorită puterii invazive reduse a virusului sau rezistenţei organismului. Uneori, în acest stadiu apar semne respiratorii sau digestive. Stadiul digestiv coincide cu perioada de incubaţie.

b) stadiul de viremie survine când virusul depăşeşte apărarea locală, pătrunde în ganglionii limfatici regionali, unde se multiplică, apoi în sânge. Cu torentul sangvin virusul pătrunde în organe, unde continuă multiplicarea. Viremia apare la sfârşitul incubaţiei şi durează câteva zile, sfârşind prin:

- neutralizarea viruşilor de către anticorpii circulanţi;
- neutralizarea viruşilor de către imunoglobulinele administrate;
- invazia sistemului nervos central.

Viremia se află la baza perioadei prodromale a poliomielitei care mai e cunoscută sub denumirea „boală minoră".

c) stadiul de invazie a sistemului nervos central se produce doar la 1-10 din 1000 (0,1-1%) de persoane susceptibile infectate cu poliovirus prin traversarea barierei hematoencefalice şi mai rar prin propagarea virusului pe calea cilindraxonilor spre măduva spinării sau creier.

Pătrunderea virusului în nevrax este favorizată de insolaţie, eforturi fizice, surmenaj, subnutriţie, antecedente personale, puterea patogenă a virusului etc.

Virusul se multiplică în special în *neuronii motorii din coarnele anterioare ale măduvei spinării* (mai ales din tumescenţa lombară şi cervicală), apoi în neuronii din trunchiul cerebral şi în analizatorii motorii din cortex. Virusul dereglează metabolismul celulei nervoase, inclusiv sinteza proteică şi celula degradează.

Lezarea a 1/3 din neuronii unui grup muscular determină pareze, a 1/2 sau 3/4 din neuroni – paralizia. Pot fi lezaţi şi neuroni din tractul intermediolateral din măduvă, rezultând paloare, răcire şi dureri în zonele afectate: în formele severe au loc creşterea permeabilităţii vasculare, edem, hipoxia celulelor nervoase. Procesele inflamator-degenerative în ţesutul nervos se termină către a 6-a – a 8-a zi a bolii. Urmează perioada de recuperare cu formarea de cicatrice.

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic, măduva spinării este intens hiperemiată cu sufuziuni hemoragice, mai ales la nivelul tumescenţei cervicale şi lombare, predominând în substanţa cenuşie.

Microscopia evidenţiază leziuni inflamatorii difuze de intensităţi diferite în nevrax: hiperemie, edem, infiltraţie celulară cu polinucleare, limfocite şi plasmocite; celula nervoasă e tumefiată cu modificări structurale. În locul celulelor nervoase distruse, care dispar printr-un proces de neuronofagie, se formează un nodul cicatriceal glial, urmat de degenerescenţa cilindraxonilor şi atrofia fasciculelor musculare.

Neuronofagia apare şi în trunchiul cerebral, nucleii motorii ai nervilor craniени, cerebel şi cortexul cerebral. Meningele sunt hiperemiate, edemate cu infiltraţie celulară.

Se constată: leziuni de miocard, edem pulmonar, eroziuni ale mucoasei digestive.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia variaza între 5 şi 35 de zile (în medie 7-12 zile).

Perioada prodromală sau „boala minoră" cu o durată de 1-5 zile este caracterizată prin febră (prima „cocoasă" febrilă), intoxicaţie (cefalee, mialgie, vomă, anorexie, tulburări de somn), catar respirator (rinită, faringită, traheită), dureri abdominale, diaree. Apar dureri spontane spinale şi în membre, spasme musculare, nevralgii. Frecvent boala rămâne în acest stadiu (forma abortivă).

Perioada de latenţă este o pauză de 2-4 zile de sănătate aparentă cu normalizarea temperaturii.

Perioada „bolii majore" durează 1-2 săptămâni şi începe brusc cu febră înaltă, realizând curba temperaturii cu două cocoaşe (ascensiuni) – „dromader" (prima cocoaşă în „boala minoră", a doua – în „boala majoră").

Boala majoră evoluează în două stadii:

A. Stadiul preparalitic (câteva ore – două săptămâni, în medie 2-5 zile), începe cu revenirea febrei, apar fenomene nervoase (anxietate, cefalee), mialgii, artralgii, hiperestezie cutanată, sindrom meningian şi hipotonie musculară cu pareza muşchilor cefei şi ai celor abdominali (ombilicul migrează spre partea sănătoasă).

Uneori în acest stadiu se manifestă: spasme musculare, transpiraţie, apatie. Reflexele osteotendinoase iniţial exagerate diminuează, cele cutanate la fel. Conştiinţa se păstrează. LCR e clar, cu pleiocitoză limfocitară moderată (10-200 cel/μ) şi albuminorahie uşor crescută (disociere citoalbuminoasă).

B. Stadiul paralitic: după 2-5 zile de la reluarea febrei, apar brusc paraliziile care maxim se instalează în primele 48 de ore. Niciodată paraliziile polio nu progresează după 5 zile de la debut.

Paraliziile în poliomielită sunt: flasce, hipotone, asimetrice, cu caracter mozaic, proximale, respectă antagoniştii. Reflexele osteotendinoase sunt abolite, la muşchii afectaţi absente. Nu afectează sensoriul. Se recuperează ulterior în mare măsură, iar cele nerecuperate determină sechele durabile.

Cei mai afectaţi muşchi sunt: deltoidul, spinalii, cvadricepsul, tibialii anteriori şi posteriori, fesierii, muşchii şanţurilor vertebrale, abdominali.

Apar **tulburări neurovegetative,** cum ar fi răcirea extremităţilor, transpiraţii abundente, pareza vezicală cu retenţie de urină. Se menţine sindromul meningian.

LCR indică pleiocitoză minimă sau absentă, albuminorahie sporită (disociere albuminocitologică).

Tulburări din partea organelor bazinului nu sunt caracteristice.

Perioada de retrocedare a paraliziilor (de recuperare) demarează după 1-2 săptămâni de la debutul bolii majore şi poate dura câteva săptămâni, luni şi chiar 2 ani. Paraliziile retrocedează în ordinea inversă a apariţiei (> 3 luni – 50%, un an – 75%, în următorii 2 ani – 25%).

Perioada de sechele (după 2 ani) se caracterizează prin faptul ca 10-15% dintre bolnavi rămân cu sechele: paralizii definitive, atrofii musculare, deformaţii (picior valgus equin, valgus, plat, recurvatum), cifoze, lordoze, scolioză, deformaţia bazinului, tulburări trofice (stopări în dezvoltarea scheletului, reduceri ale membrului paralizat).

FORME CLINICE

A. *Forme aparalitice:*

1. Infecţia inaparentă (90-95%) – se diagnostifică serologic, oferă imunitate.
2. Forma abortivă (infecţia rămâne la boala minoră).
3. Forma meningiană.

Meningita aseptică cauzată de virusul polio nu poate fi deosebită conform criteriilor clinice de meningite aseptice determinate de alţi viruşi. Simptomele includ: starea generală modificată, febră, cefalee, mialgii, hiperestezie, parestezii. Pot fi: greaţă, vomă, diaree, diminuarea apetitului, constipaţii. Examenul fizic evidenţiază redoarea de ceafă. LCR e clar sau opalescent. Pleiocitoză (25-200-500 col./μ, rar – 1500). La început predomină polinuclearele, apoi limfocitele. Albuminorahia iniţial normală creşte brusc după două săptămâni. Concentraţia de glucoză este normală.

B. *Forme paralitice:*

1. Spinală (60%).
2. Bulbară (2-25%).
3. Encefalitică.
4. Pontină.
5. Mixte: bulbospinală, bulboencefalitică, bulbopontospinală.

Forma spinală poate fi:

a) joasă (lombară) cu pareze (paralizii) ale membrelor, cel mai frecvent ale celor inferioare, de intensitate variată (monoplegie, hemiplegie, triplegie, tetraplegie);
b) medie (toracică) cu paralizii ale trunchiului (mm. abdominali, dorsolombari, diafragmali) şi insuficienţă respiratorie;
c) înaltă (cervicală) – paralizia gâtului.

Forma bulbară cu:

a) leziuni de nervi cranieni, neuroni motorii;
b) lezarea centrului respirator şi circulator.

Apar insuficienţa respiratorie severă, dificultăţi de deglutiţie şi masticaţie, tahicardie, hipotensiune arterială, cianoza feţei, transpiraţie, hipertermie, euforie, stare confuzională, şoc.

Forma encefalitică (mai frecventă la copii) poate fi:

a) difuză;
b) de focar;
c) cerebeloasă.

Nu poate fi deosebită de alte encefalite virale.

Forma pontină apare rar, cu lezarea ganglinilor n. facialis (VII), evoluează uşor. Perioada preparalitică este absentă. La copii mici se pot evidenţia: lagoftalm (ochiul nu se include), colţul gurii lăsat în jos, mimica unilateral absentă, lipsa durerilor, sensibilitate normală, lacrimare absentă.

Poliomielita la sugari

Este permanent severă cu afectarea difuză a nevraxului. Formele bulbară şi encefalitică apar frecvent. În formele spinale recuperarea este dificilă şi incompletă. Lasă sechele definitive, severe, invalidante.

Poliomielita la adolescenţi

Este caracterizată prin: debut atipic, perioada prodromală absentă. Perioada preparalitică mai lungă. Sindroamele algic şi meningian sunt mai pronunţate decât la copii, formele bulbare – mai frecvente.

COMPLICAŢIILE poliomielitei pot fi clasate în:

- pulmonare: edem pulmonar acut, atelectazie, pneumonii bacteriene;
- cardiovasculare: miocardită, hipertensiune arterială malignă;
- digestive: atonie gastrică, ileus paralitic, hemoragii;
- renale: infecţii urinare;
- escare de decubit.

DIAGNOSTIC. În perioada preparalitică se bazează pe date anamnestice (copil nevaccinat antipoliomielitic sau vaccinat incomplet), epidemiologice şi clinice selectate cu minuţiozitate, ţinând cont de semnele suspecte neurologice, meningiene şi de modificările lichidului cefalorahidian. Apariţia paraliziilor flasce, caracterul bifazic al febrei susţin diagnosticul clinic.

Diagnosticul poliomielitei poate fi confirmat prin:

a) izolarea virusului poliomielitic din materiile fecale, spălăturile rinofaringiene, sânge, lichidul cefalorahidian şi din ţesutul nervos (la necropşie); în practică se efectuează examenul virusologic al materiilor fecale în primele două săptămâni ale bolii (două probe la 48 de ore). Virusul izolat necesită clasificarea: este virus sălbatic sau vaccinal;

b) teste serologice (reacţiile de neutralizare şi de fixare a complementului). În seruri perechi se determină titrul de anticorpi la trei tipuri de poliovirus. Creşterea de 4 ori a titrului anticorpilor în al 2-lea ser recoltat la 2-3 săptămâni după primul (a 4-a – a 6-a zi de boală) confirmă diagnosticul. Se utilizează examenul imunoenzimatic pentru determinarea anticorpilor specifici clasa IgM şi IgG.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. În perioada de boală minoră este foarte dificil de a diferenţia poliomielita de gripă, adenoviroze, alte enteroviroze (ECHO, Coxsackie), diarei acute.

În formă paralitică, diagnosticul diferenţial se face cu: enteroviroze (forma paralitică), poliradiculonevrita Guillain-Barré (*tabelul 6*), polinevrite şi nevrite separate periferice virale, difterice, mielite şi encefalomielite postinfecţioase (în rujeolă, rubeolă, varicelă), mielita transversă, nevrita traumatică, miastenia gravis, miopatia, fracturi, polinevrite toxice, pareze metabolice (în hipopotasemie), osteomielită, artrite etc.

Tabelul 6

Criterii pentru diagnosticul diferenţial în poliomielită. Sindromul Guillain-Barré, nevrita traumatică şi mielita transversă

Simptome	Poliomielita	S. Guillain-Barré	Nevrita traumatică	Mielita transversă
Instalarea paraliziilor	În 24-48 de ore debutează toate paraliziile	Între câteva ore şi 10 zile	Între câteva ore şi 4 zile	Între câteva ore şi 4 zile
Febra	Permanent prezentă la debutul paraliziei flasce, cade a două zi. „Curba de dromader"	De regulă absentă	Prezentă înaintea, în timpul şi după instalarea paraliziei flasce	Rareori prezentă
Paralizie flască	Acută, asimetrică, proximală	În general acută, simetrică, distală	Asimetrică, acută, afectând doar un membru	Acută, asimetrică, afectează membrele inferioare
Tonusul muscular	Redus/absent la membrul afectat	Hipotonie globală	Redus/absent la membrul afectat	Hipotonie a membrelor inferioare
Reflexele osteotendinoase	Diminuate sau absente	Areflexie globală	Diminuate sau absente	Absente la membrele inferioare
Sensibilitatea	Nemodificată, mialgii severe, dureri spinale	Hipostezie în palme şi plante, crampe, furnicături	Dureri gluteale, hipotermie locală	Anestezie a membrelor inferioare, simptome sensoriale
Afecterea nervilor cranieni	Numai în formele bulbare	Adesea prezentă la VII, IX, X, XI, XII	Absentă	Absentă
Afecterea respiraţiei	Numai în formele bulbare	În cazurile severe, cauzată de pneumonii	Absentă	Frecvent toracală, cu simptome senzoriale
Semne/simptome autonome	Disfuncţii vegetative	Rare	Fluctuaţii de TA şi temperatură, transpiraţii etc.	Hipotermie la membrul afectat
Lichidul cefalorahidian	Semne de inflamaţie seroasă	Disociaţie albumino-citologică	Normal	Normal sau discret modificat
Disfuncţie vezicală	Absentă	Rareori prezentă	Tranzitorie	Absentă

Conducerea nervoasă în săptămâna a 3-a	Anormală: lezați neuronii coarnelor anterioare spinale	Anormală: conducerea încetinită, se reduce amplitudinea motorie	Anormală: leziune pe axon	Normală/anormală, fără valoare în diagnostic
EMG la 3 săptămâni	Anormală	Normală	Normală	Normală
Sechele după trei luni	Severe, atrofie asimetrică, deformații scheletale	Atrofie simetrică moderată a musculaturii distale	Atrofie moderată numai în membrul afectat	Diplegie flască atrofică după ani

În formă meningiană, diagnosticul diferențial se efectuează cu meningitele seroase (virale, tuberculoasă etc.), în forma bulbară – cu botulismul, paraliziile postdifterice; în forma encefalitică – *cu alte* encefalite virale; în forma pontină – cu nevrita n. facialis periferică, paralizii faciale prin otomastoidită, traumatisme, paralizii faciale determinate de enteroviruşi, virusul Herpes zoster. În prezent, viruşii polio nu reprezintă unica etiologie a paraliziei acute flasce.

Rareori poliomielita este cauzată de polioviruşii atenuați din vaccinul polio oral cu 6-30 de zile înainte de debutul paraliziei. Această formă survine şi la contacții receptivi (neimuni) cu copii vaccinați (în ziua 1 – a 2-a a vaccinării) după 4-60 de zile.

Diagnosticul poliomielitei asociate cu vaccinarea se bazează pe date clinice: debut afebril, paralizie flască, monopareză frecvent inferioară, reflexe osteotendinoase abolite, absența altor semne clinice; pe date de laborator: excluderea tulpinilor sălbatice de virus polio, teste cu markeri genetici pentru decelarea de virus polio de vaccin; pe evoluția ei cu recuperare totală după 2-4 săptămâni (rareori cu o uşoară hipotrofie musculară).

PROGNOSTIC. Rata fatalității în poliomielită este mică. Decesul apare cel mai frecvent prin insuficiență respiratorie. În formele paralitice, letalitatea constituie 4-5%, în cele bulbare – 25-75%. Paraliziile musculare se recuperează complet în 50-55% din cazuri; 2-3% din bolnavi rămân cu paralizii uşoare, iar 10-15% – cu paralizii severe şi incapacitate de muncă. Cu mare probabilitate, paraliziile musculare prezente la 6 săptămâni după debut nu se mai recuperează.

TRATAMENT. Nu există terapie specifică, etiologică, antivirală. Imunoglobulinele nu s-au dovedit a fi eficiente, întrucât bolnavii se internează numai la apariția paraliziilor.

În formele paralitice se recomandă:

- repaus strict la pat în primele 10-14 zile din momentul instalării paraliziilor. Bolnavul este culcat pe un pat cu suprafața netedă, dură, aşternut cu o saltea subțire, fără pernă. Se evită efortul fizic, injecțiile, traumatismele. Membrele se fixează în poziția fiziologică;
- administrarea analgezicelor, vasodilatatoarelor, sedativelor.

După 14 zile de la instalarea paraliziilor se purcede la realizarea unui program complex de recuperare şi reeducare musculară prin împachetări umede calde (câte 6-8, dimineaţa şi după-amiază) şi kinetoterapie.

Căldura umedă diminucază durerile provocate de spasmul muşchilor antagonişti celor paralizaţi. O persoană special instruită (kinetoterapeutul) efectuează nişte mişcări pasive, atente. Pe măsura recuperării, mobilizarea pasivă se înlocuieşte cu gimnastica activă. Se folosesc diatermia, aplicaţii cu parafină şi ozocherită, ionoforeză cu complamină, lidază, eufilină etc. Sunt recomandabile vitamine din complexul B, anabolizante de sinteză pentru combaterea tulburărilor trofice şi osteoporozei.

În continuare tratamentul se completează cu mijloace şi aparate ortopedice, fizioterapie în condiţii de staţiuni balneare (băi, masaje), la necesitate – intervenţii chirurgicale.

În formele aparalitice, terapia include repausul la pat (7-10 zile), administrarea antipireticelor, analgezicelor. În cazul meningitei se aplică terapia de deshidratare. În formele bulbare, bulbo-spinale se apelează la terapia intensivă, respiraţie artificială, aspiraţia secretelor, deshidratare.

PROFILAXIE. ***Profilaxia specifică*** constă în imunizarea antipoliomielitică pe scară largă, conform calendarului naţional de imunizări cu vaccinul viu atenuat oral (VPO):

- 2 luni – VPO_1;
- 4 luni – VPO_2;
- 6 luni – VPO_3;
- 22-24 de luni – VPO_4;
- 6-7 ani – VPO_5;
- 15-16 ani – VPO_6.

În perspectiva se prevede utilizarea vaccinului polio inactivat.

Măsurile de aplicare în focar sunt următoarele:

- depistarea precoce şi izolarea obligatorie a bolnavului în secţii de boli infecţioase pentru 40-42 de zile;
- declararea nominală obligatorie;
- izolarea persoanelor de contact, instalarea carantinei în instituţii de copii tip inchis pentru 21 de zile din momentul izolării ultimului caz;
- vaccinări şi revaccinări ale persoanelor de contact cu o doză de VPO;
- supravegherea clinico-epidemiologică a contacţilor;
- dezinfecţie terminală.

Supravegherea epidemiologică, clinică, virusologică şi serologică, investigarea tuturor cazurilor de paralizie acută flască etc. constituie acţiunile strict necesare care pot realiza eradicarea poliomielitei.

BOLI INFECŢIOASE GASTROINTESTINALE (BOLI DIAREICE ACUTE INFECŢIOASE)

BOALA DIAREICĂ ACUTĂ (BDA) – sindrom produs de multipli agenţi infecţioşi (tabelul 7) – este cauza principală a morbidităţii şi mortalităţii copiilor în ţările în curs de dezvoltare. Fiecare copil în vârstă de până la 5 ani face circa 10 diarei anual. Conform datelor OMS, BDA provoacă anual 4-5 milioane de decese la copii, 80% din cazurile letale se înregistrează la copii în vârstă de până la 2 ani, 6% din nou-născuţii din ţările în curs de dezvoltare mor prin BDA. Cauzele deceselor sunt deshidratarea severă şi tulburările de nutriţie (caşexia) care survin.

Boala diareică acută durează de la câteva zile până la două săptămâni. În 5% din cazuri BD depăşeşte 14 zile şi se numeşte boală diareică persistentă (BDP). 25% din cazurile letale în BD sunt legate de BDP, care reprezintă şi una din cauzele cele mai frecvente ale subnutriţiei copiilor de vârstă fragedă.

Factorii care favorizează declanşarea BD:

1) Alimentaţia artificială.
2) Subalimentaţia copilului.
3) Malabsorbţia lactozei.
4) Intoleranţa pentru proteinele din lapte.
5) Infecţiile intestinale mixte persistente.
6) Imunodepresia.

Factorii care se opun BD sunt:

1) Igiena pesonală.
2) Alimentaţia naturală.
3) Aciditatea gastrică normală (este bactericidă pentru enterobacterii, dar nu şi pentru viruşi).
4) Microflora intestinală normală.
5) Apărarea locală intestinală: celulară (fagocite în lamina proprie) şi IgA secretorie şi umorală, coproanticorpi proveniţi din sânge (IgG şi IgM).
6) Motilitatea intestinală.
7) Secreţia de mucus.

Tabelul 7

Etiologia bolilor diareice acute

Bacterii	Viruşi	Paraziţi
Shigella	*Rotavirus*	*Cryptosporidium*
Salmonella	*Adenovirus*	*Giardia lamblia*
Escherichia coli diareegenă	*Enterovirus*	*Entamoeba histolytica*
Clostridium difficile	*Coronavirus*	*Isospora beli*
Bacillus cereus	*Calicivirus*	*Microsporidium*
Campylobacter(coli, jejuni)	*Cytomegalovirus*	
Klebsiella	*Astrovirus*	
Staphylococcus aureus		
Yersinia enterocolitica		
Vibrio cholerae		

În practică, etiologia BDA poate fi precizată doar în 30-40% din cazuri.

Conform mecanismului de declanşare, BD pot fi repartizate în 3 grupe (categorii): diareea secretorie, diareea invazivă, diareea osmotică.

Diareea secretorie. Microorganismele (v.holeric, ECET, stafilococul) nu pătrund în mucoasa intestinală, dar, multiplicându-se în lumenul intestinal, produc enterotoxină care stimulează adenilatciclaza, rezultând creşterea în enterocit de adenozinmonofosfat ciclic (AMFc) şi hipersecreţia de apă şi electroliţi. Diareea este apoasă şi fără polinucleare, mucoasa intestinală este morfologic normală. Se întâlneşte frecvent şi în rotaviroze, dar cu alt mecanism de declanşare.

Diareea invazivă. Patogenii (*schigella, ECEI, yersinia enterocolitica, campilobacter, unele salmonele*) afectează secţiunea distală a intestinului subţire şi intestinul gros, pătrunzând în celulele epiteliale. Multiplicarea lor distruge celulele şi ulcerează mucoasa, rezultând o diaree cu mucus, puroi şi sânge.

Diareea osmotică – diaree „apoasă" cu flatulenţă, în care au loc tulburări de digestie în urma afectării de către microorganisme a enterocitelor şi deficitului de enzime pancreatice. Se instalează insuficienţă de dizaharidaze, în special de lactază. Este caracteristică diareilor virale (cu rotavirus, corona-, adeno-, reoviruşi).

Nou-născuţii şi sugarii pot suporta infecţii generalizate (bacteriemie, septicemie) cu salmonele, yersinia enterocolitica, stafilococi, klebsiella, ECEP, campilobacterii. La sugari sunt frecvente (15-20%) infecţiile intestinale acute mixte (bacteriene, bacterio-virale). Acestea influenţează nefavorabil prognosticul.

DIAGNOSTICUL BD se stabileşte în două etape.

La etapa I se stabileşte **diagnosticul preliminar.** Datele clinice şi epidemiologice permit diferenţierea BDA de origine infecţioasă de cele neinfecţioase. Importante sunt datele epidemiologice (situaţia epidemiologică în zonă, colectivitate, sezonalilatea, vârsta copiilor) şi clinice (semnele clinice specifice, termenul de apariţie şi manifestare maximă, durata lor).

Caracterul şi localizarea procesului patologic în tractul digestiv prezintă interes, deoarece în infecţiile intestinale gradul şi nivelul de afectare a stomacului, intestinului subţire şi a colonului sunt diferite, iar diagnosticul preliminar poate fi sindromal.

Gastrita. Se manifestă prin dureri şi presiune în epigastru, greţuri, vome repetate.

Enterita acută. Este caracterizată prin garguimente, dureri abdominale moderate difuze, care apar periodic, scaune diareice apoase, spumoase, abundente, cu miros fetid. Enterita este frecvent asociată cu gastrita şi apare în salmoneloze, escherichioze cu escherichii enteropatogene şi enterotoxigene, în rotaviroze şi toxiinfecţii alimentare cu enterobacterii condiţionat patogene.

Colita distală. Se manifestă prin dureri spastice în zona infraombilicală stângă, tenesme, spasm sigmoidian, anus beant (sau rezilent) la sugari, scaune afecaloide în cantităţi mici cu mucus şi striuri de sânge. Acest sindrom este caracteristic shigelozei la copii mari şi adulţi. La copiii mici şi sugari, mult mai frecvent apare sindromul enterocolitic care se înregistrează în salmoneloze, shigeloză, campilobacterioză, în diareea acută cu stafilococi. Apar scaune apoase abundente cu mucus şi striuri de sânge.

Gastroenterocolita. Se întâlneşte în shigeloză, salmoneloză, iersinioză, toxiinfecţii alimentare în caz de infectare prin alimente contaminate.

În cadrul examinării primare a bolnavului cu BDA, medicul apreciază caracterul diareii: infecţios sau neinfecţios. Se exclud diareile neinfecţioase în maladiile digestive acute, cronice în acutizare sau congenitale, diareea în caz de intoleranţă a unor alimente şi medicamenle, în intoxicaţii cu toxice vegetale şi industriale, în fermentopatii (primare şi secundare), maladii chirurgiale acute etc. Diareea infecţioasă diferă de cele neinfecţioase prin debut acut, febră, scaune cu mucus şi uneori cu striuri de sânge.

La etapa a II-a se stabileşte diagnosticul confirmat. Drept bază a acestuia servesc datele investigaţiilor specifice (izolarea agentului cauzal şi decelarea anticorpilor specifici) şi tabloul clinic în dinamica bolii.

SHIGELOZA (DIZENTERIA BACTERIANĂ) (CIM 10: A03.0-A03.9)

Shigeloza este o boală infecţioasă, contagioasă, endemo-epidemică, provocată de bacterii de genul Shigella şi caracterizată clinic prin sindrom toxic şi colitic.

ETIOLOGIE. Shigelele fac parte din familia Enterobacteriaceae, genul Shigella, care cuprinde 4 grupe: A, B, C, D (conform structurii antigenice şi proprietăţilor biochimice). **Grupa A** – ***Sh. dyzenteriae*** include 10 serotipuri (tip. Sh. Grigoriev-Shigae, Sh.Schmitzii, Sh.Large-Sachs); **grupa B** – ***Sh. flexneri*** – 6 serotipuri; **grupa C** – ***Sh.boydii*** – 15 serotipuri; **grupa D** – ***Sh. sonnei*** – 1 zerotin, însă cu 68 de tipuri fagice şi 15 tipuri – colicină. Shigelele eliberează endotoxină – factorul esenţial în patogenia bolii. Sh. Grigoriev-Shigae produce şi exotoxină cu acţiune neurotoxică. Shigelele sunt bacili gram-negativi, aerobi, nesporulaţi, imobili, slab rezistenţi în mediul extern: sunt sensibili la raze ultraviolete (se distrug la peste 30°C), la temperatura 58-60°C (se distrug peste 10-30 de minute). În apă, lapte, alimente la temperatura camerei sunt rezistente 2-14 zile. În materii fecale, supravieţuiesc câteva ore, însă la temperaturi joase persistă 2-5 luni.

Majoritatea îmbolnăvirilor prin dizenterie la copii în RM sunt cauzate de Sh.sonnei, mai rar de Sh.flexneri, iar Sh.Grigoriev-Shigae nu se depistează.

EPIDEMIOLOGIE. Shigeloza este o boală diareică acută cu mecanism de transmitere fecal-orală, mai răspândită printre copii cu morbiditatea maximă (70%) la vârsta de 2-7 ani. Copiii în primele 6 luni de viaţă sunt protejaţi prin anticorpii materni transmişi transplacentar şi transmamar. Copiii în vârstă până la un an fac boală foarte rar.

Sursa şi rezervorul de shigele este exclusiv omul, care elimină shigele în timpul bolii (acute, cronice) sau ca purtător convalescent, mai rar ca purtător sănătos. Bolnavul este contagios din primele zile ale bolii, eliminând shigele cu materii fecale sau vomismente. Mâinile murdare sau contactul cu obiecte contaminate constituie căile principale de transmitere; pentru Sh.sonnei – alimentară, pentru Sh. flexneri – hidrică, pentru Sh.dysenteriae (Grigoriev-Shigae) cea mai frecventă cale de transmitere este cea de contact. Dacă contaminarea

are loc prin contact, apar cazuri sporadice de boală sub formă de lanţ, iar calea hidrică se caracterizează prin apariţia de erupţii sau epidemii. Actualmente shigeloza se răspândeşte frecvent pe cale alimentară. Nu poate fi neglijată nici acţiunea muştelor. Imunitatea postinfecţioasă este specifică de tip şi de scurtă durată (5-12 luni). Shigeloza se înregistrează pe parcursul anului, dar creşte vara-toamna.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE. Shigelele pătrund în stomac pe cale orală odată cu alimentele contaminate. Doza infectabilă determină perioada de incubaţie şi gravitatea bolii. Este importantă de asemenea starea de apărare a macroorganismului (imunitatea locală şi generală). O parte de shigele sunt distruse în stomac prin aciditatea gastrică, eliminându-se endotoxina, care difuzează în sânge şi induce semne toxice. O altă parte de shigele cu alimentele pătrund în ileon, apoi în colon, unde se multiplică, se distrug, stimulând inflamaţia. Endotoxina are o acţiune generală cu predilecţie asupra sistemului nervos vegetativ, provocând o stare toxică şi tulburări metabolice. Sporeşte activitatea adenilatciclazei, ce contribuie la sinteza de AMF-ciclic responsabil de secreţia de lichide şi electroliţi a enterocitelor.

La sugari până şi în forme uşoare pot interveni tulburări metabolice cu deshidratare iniţial izotonă, apoi hipotonă.

Dismicrobismul intestinal instalat în shigeloză la copii mici favorizează imunosupresia şi apariţia infecţiilor secundare virale, bacteriene, care agravează evoluţia bolii şi pot fi cauza deceselor. Declanşarea formelor toxice se explică prin prezenţa alergiei specifice la bolnavii cu antecedente personale şi boli concomitente.

În dizenterie la copiii mici tubul digestiv este afectat totalmente.

Leziunile morfologice în shigeloză sunt situate cu predilecţie la nivelul rectosigmoidului şi se caracterizează prin:

1) **inflamaţie eritematoasă** acută cu hiperemia mucoasei, edem, infiltraţie leucocitară, secreţii serosangvinolente cu descuamarea epiteliului intestinal şi glandular, uneori eroziuni mici. La copii, foliculii limfatici şi plăcile Peyer sunt infiltrate cu zona de hiperemie la periferie;

2) **inflamaţie fibrinoidă** – se caracterizează prin apariţia unui exsudat fibrinos la nivelul zonelor de inflamaţie sau necroze de culoare gri-gălbuie, infiltrat cu leucocite. Ganglionii mezenterici sunt tumefiaţi cu focare hemoragice şi de hiperplazie a celulelor reticuloendoteliale;

3) **inflamaţie difterică** – se manifestă prin faptul că mucoasa colonului este acoperită cu depozit fibrinos uşor aderent;

4) **inflamaţie ulceroasă** – un simptom al shigelozei flexner la copii mici – prin detaşarea zonelor fibrinoido-necrotice, apar ulceraţii superficiale şi profunde în stratul submucos şi muscular. La copii aceste leziuni pot constitui porţi de intrare pentru infecţii secundare, septicemii cu focare metastazice.

Mucoasa intestinală regenerează prin epitelizare mult mai lent decât se instalează însănătoşirea clinică (5 săptămâni – 2-3 luni).

FORME CLINICE

I. A. Forme tipice

B. Forme atipice:

- asimptomatică (inaparentă);
- frustă;
- tip toxiinfecţie alimentară;
- dispeptică (la sugari);
- hipertoxică.

II. Conform severităţii bolii:

1) uşoară;
2) medie;
3) severă:
   - cu predominarea sindromului toxic;
   - cu predominarea colitei;
   - mixtă.

III. Conform evoluţiei bolii:

1) abortivă (2 zile);
2) acută (1 lună);
3) trenantă (2-3 luni);
4) cronică (mai mult de 3 luni):
   - continuă;
   - recidivantă.

Criteriile de evaluare a gradului de severitate:

Generale:

- sindromul neurotoxic;
- dereglări metabolice;
- dereglări cardiovasculare;
- gradul de deshidratare.

Locale:

- aspectul scaunelor (afecaloide, cu mucus şi striuri de sânge);
- dureri abdominale permanente, colici abdominale;
- prolaps rectal, anus beant, anus rezilent;
- frecvenţa scaunelor:

✓ forma uşoară – 5-10/zi;
✓ forma medie – 10-20/zi;
✓ forma severă – peste 20/zi.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie este de 1-7 zile (mai frecvent 2-3 zile). În majoritatea cazurilor, debutul este brusc, cu febră (38-39°C) neregulată, poate lipsi în formele uşoare. Tulburările digestive se manifestă prin vome unice, mai rar repetate, dureri abdominale, greţuri, scaune diareice cu mucus, uneori cu striuri de sânge.

Perioada de stare în cazuri netratate durează în medie 9-10 zile şi se manifestă prin sindroamele toxic şi diareic.

Sindromul toxic se caracterizează prin: febră, slăbiciune, scăderea poftei de mâncare. În formele severe se declanşează neurotoxicoza: hipertermie, cefalee, astenie, adinamie, somnolenţă, pierderea conştiinţei, convulsii, semne meningiene, dereglări cardiovasculare (hipotensiune, tahicardie). La copii de vârstă fragedă cu enterocolită se asociază semne de deshidratare: pielea uscată, limba saburală, ochii înfundaţi, plica cutanată ce se reface mai încet şi tulburări metabolice: hipopotasemie, acidoză metabolică, azotemie.

Sindromul diareic se manifestă prin colici abdominale, aspectul scaunelor frecvente. Colicile abdominale apar în crize, iniţial sunt difuze, apoi localizate în fosa iliacă stângă. Abdomenul, iniţial meteorizat, în formele severe poate să devină excavat. Apar tenesme, senzaţia imperioasă de defecare fiind ineficientă („chemări false").Tenesmele pot favoriza apariţia prolapsului rectal. La examenul obiectiv al abdomenului se determină spasmul sigmoidian. Scaunele în shigeloză la început sunt fecaloide, apoi devin sărace, afecaloide, conţin mucozităţi şi striuri de sânge, rareori puroi; în formele severe scaunele sunt sangvinolente. La copii mici se înregistrează anus beant, anus rezilent.

Forma uşoară este cea mai frecventă (50-80%) la copii şi se caracterizează prin:

– subfebrilitate (37,5-38,0°C) de scurtă durată (2-3 zile);
– vome unice (sau absente);
– dureri şi garguisment pe traiectul intestinului gros, spasm sigmoidian (în unele cazuri), tenesme absente;
– scaune de 5-10 ori pe zi, fecaloide cu mucus tulbure în cantităţi mici, rareori cu striuri de sânge;
– uneori la copii colita se asociază cu enterită, scaunele fiind voluminoase, lichide, nedigerate, fecaloide cu mucus, durerile abdominale sunt localizate în zona periombilicală;
– tulburări cardiovasculare, neurologice, semne de deshidratare absente.

Forma medie (20-40 %) se manifestă prin:

– febră (38–39°C) cu durata de 2-4 zile;
– vome repetate, apetit scăzut;
– tegumente şi mucoase palide;
– limbă uscată, saburală;
– colici abdominale, tenesme, chemări false;
– garguismente, spasm sigmoidian pronunţat, anus beant, anus rezilent;
– scaune de 10-20 de ori în zi, sărace, cu mucus şi striuri de sânge;
– zgomote cardiace frecvente, asurzite;
– semne de deshidratare moderată la copii de vârstă fragedă.

Formele severe se caracterizează prin:

– debut acut, brutal, febră (39-40°C), frison;
– vome repetate;
– convulsii, somnolenţă, astenie, adinamie sau hiperexcitabilitate psihomotorie, cefalee, vertij, semne de iritaţie meningiană;

– tensiune arterială scăzută (posibil colaps);
– respirație aritmică, tahipnee;
– colici abdominale difuze, tenesme, spasm sigmoidian;
– hepatomegalie;
– scaune foarte frecvente, în debut fecaloide, fetide, apoi sărace, sangvinolente;
– anus beant, anus rezilent;
– semne de deshidratare moderată sau severă;
– complicații frecvente;
– mai frecvent apare la copii în vârstă de 1-4 ani.

Forme atipice

Forma asimptomatică (inaparentă) – semne clinice absente, în materii fecale se izolează shigele. Diagnosticul se stabilește în baza datelor serologice în reacția de hemaglutinare indirectă – titrul de anticorpi crește de 4 ori și mai mult.

Forma frustă – semne de intoxicație absente, temperatura corpului normală, scaune 1-2 în 24 de ore, lichide sau sub formă de terci cu mucozități, dureri abdominale moderate, colonul sigmoid sensibil la palpare. Diagnosticul se bazează pe examenele bacteriologice și serologice.

Forma dispeptică se întâlnește numai la copiii în primul an de viață și se caracterizează prin:
– debut treptat, lent;
– temperatura corpului normală;
– stare generală nealterată;
– scaune dispeptice, apoase, nedigerate, fără mucozități și sânge;
– vome absente.

Diagnosticul se stabilește prin coproculturi pozitive.

Forma clinică tip toxiinfecție alimentară este caracteristică shigelozei sonnei:
– se declanșează în caz de infectare prin alimente contaminate;
– incubația durează 8 ore–2 zile;
– debut acut cu semne de intoxicație progresive;
– apar frisoane, paliditatea sau cianoza tegumentelor, convulsii, vome repetate;
– dureri abdominale difuze;
– scaune lichide, abundente, apoase;
– insuficiență cardiovasculară până la stare de colaps.

Diagnosticul se stabilește prin izolarea shigelelor din vomismente și materii fecale.

Forma hipertoxică. Din debut se instalează neurotoxicoza gravă sau șocul toxiinfecțios. Uneori decesul survine preventiv diareii. Această formă clinică e excepțională.

EVOLUȚIE. Actualmente shigeloza acută evoluează favorabil, convalescența se instalează între a 5-a și a 10-a zi de boală prin cedarea febrei, dispariția colicilor, tenesmelor, semnelor de deshidratare, scaunul devine fecaloid, fără sânge, mucozitățile dispar mai târziu. Evoluția shigelozei e în funcție de vârsta copilului, antecedentele personale, bolile concomitente, eficacitatea terapiei.

Shigeloza, forma prelungită trenantă, se marchează la copii slăbiţi în caz de tratament tardiv şi îndeosebi în infecţiile mixte. Reparaţia mucoasei intestinului gros durează un timp mai îndelungat. Sunt posibile acutizări. Copilul devine excitabil, doarme prost, oboseşte repede, pofta de mâncare scade, nu adaugă în greutate. Diareea mucosangvinolentă (sau fără incluziuni patologice) durează 1-3 luni. Din materiile fecale periodic se izolează shigele.

Shigeloza cronică la copii se înregistrează rar (în 1-2% din cazuri la copii mari) şi posedă o evoluţie continuă sau recidivantă.

Pentru shigeloza, forma continuă, sunt caracteristice scaune de 2-3 ori în zi lichide sau terciforme cu mucozităţi, puroi, uneori cu striuri de sânge, dureri abdominale, inapetenţă, scădere ponderală.

Forma cronică recidivantă se manifestă prin recăderi, repetarea semnelor clinice ale dizenteriei acute şi depistarea aceluiaşi tip de shigele. Mai frecvent recaderile ţin de însăşi infecţie, dar uneori sunt provocate de erori alimentare, suprainfecţii virale şi bacteriene, dismicrobism intestinal etc.

În prezent shigeloza cronică se diagnostifică dificil şi foarte rar, mai ales la copii, motivul fiind evoluţia sa asimptomatică, depistarea ocazională prin eliminarea intermitentă de germeni. Shigeloza cronică asimptomatică diferă de starea de portaj de shigele prin prezenţa în primul caz de anticorpi specifici în titre mari şi absenţa lor la purtătorii sănătoşi de shigele.

Particularităţile shigelozei la sugari şi copii mici:

– manifestările generale nu corespund sindromului colitic; sindromul neurotoxic nu este caracteristic (apare la copii mari, adolescenţi);

– sindromul colitic este nepronunţat (cu excepţia dizenteriei flexneri); debutul bolii este acut, dar mai frecvent treptat, scaunele rămân fecaloide, enterocolitice cu mucozităţi şi striuri de sânge. Diareea survine mai târziu, în a 3-a – a 4-a zi de la debutul bolii;

– tenesmele sunt substituite prin echivalentele lor: nelinişte, ţipăt, hiperemia feţei în timpul defecaţiei, anus beant, anus rezilent;

– spasmul sigmoidian se înregistrează numai în 1/3 din cazuri;

– evoluţia bolii mai îndelungată; complicaţiile specifice şi nespecifice sunt mai frecvente decât la adulţi;

– frecvent se asociază cu infecţii virale, bacteriene (salmoneloză, infecţie stafilococică, rotaviroză etc.);

– sunt posibile decese;

– modificările morfologice – predomină inflamaţia tip eritematos-folicular.

Shigeloza la copii la etapa actuală:

– este produsă frecvent de Sh. sonnei, dar a crescut incidenţa cu Sh. flexneri în special la sugari;

– predomină formele uşoare (80-90%), inclusiv fruste şi inaparente, care nu întotdeauna se înregistrează; boala durează 2-5 zile;

– complicaţiile sunt excepţionale, fiind posibile doar la sugari în caz de infecţii mixte sau suprainfecţii;

– letalitatea constituie aproximativ 0,01% şi se referă la sugari.

COMPLICAŢIILE s-au redus ca incidenţă şi severitate. Pot apărea complicaţii specifice corelate cu etiopatogenia bolii (prolaps rectal, invaginaţie intestinală, pancreatită reactivă, dismicrobism intestinal, apendicită acută), precum şi complicaţii prin suprainfecţii: otită medie, pneumonie, infecţia căilor urinare, stomatită etc.

DIAGNOSTICUL EXPLORATIV. Cazurile tipice cu febră, sindrom toxic şi hemocolitic bazate pe debut brusc, prezenţa tenesmelor şi scaunelor caracteristice în condiţii endemo-epidemice nu prezintă dificultăţi de diagnostic. Având în vedere existenţa formelor uşoare şi atipice şi a diareilor invazive cauzate de alţi germeni, pentru diagnosticul de certitudine este indispensabil examenul bacteriologic al materiilor fecale. **Coprocultura,** până şi pe medii selective, nu este pozitivă decât la 30-40% din bolnavii cu shigeloză. Pentru obţinerea unui indice sporit de pozitivitate, recoltarea produsului patologic se face în anumite condiţii:

- precoce, în debutul bolii, când este mai mare concentraţia shigelelor;
- preventiv administrării antibioticelor; recoltarea zonelor patologice (mucus, puroi);
- însămânţarea urgentă pe medii de îmbogăţire şi selective; dacă însămânţarea imediată nu este posibilă după recoltare, produsul se păstrează în conservant (soluţie de glicerină de 30% în soluţie fiziologică la temperatura de +3 +5°C).

Pentru stabilirea diagnosticului rapid se aplică **metoda de imunofluorescentă** cu rezultatul în 2-3 ore.

DIAGNOSTICUL SEROLOGIC se efectuează în cazuri cu coproculturi negative şi se realizează prin cercetarea anticorpilor specifici în reacţia de hemaglutinare indirectă. Titrul pozitiv de diagnostic la copii se înregistrează în shigeloza sonnei 1:100, în shigeloza flexneri – 1:200 şi apare la a 5-a – a 6-a zi de la debutul bolii, crescând în dinamică de 4 ori şi mai mult.

Date utile se obţin **prin examenul microscopic** al materiilor fecale: prezenţa de leucocite polinucleare, hematii, epiteliu, mucus, ce confirmă procesul inflamator în colon sau şi în ileon.

Modificări hematologice: leucocitoză, neutrofllie cu deviere spre stânga şi VSH accelerată.

Rectosigmoidoscopia la copii esle indicată numai în scop de diagnostic diferenţial cu maladii chirurgicale.

În cazuri tipice cu hemocolită diagnosticul shigelozei acute poate fi stabilit numai în baza datelor clinice (sunt preferate şi cele epidemiologice).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se va face cu:

– *diarei bacteriene* cauzate de germeni patogeni (Salmonella, Esch.coli, Vibrio cholerae) sau condiționat patogeni (Proteus, Klebsiella, Campylobacter) cu scaune lichide, abundente, fecaloide cu mucus și uneori cu sânge. În holeră apar scaune de tip „zeamă de orez", abundente și nefetide. Enterocolita stafilococică poate fi primară și secundară, frecventă în vârstă de până la 6 luni și se caracterizează prin diaree persistentă, febră îndelungată, regurgitări. Scaunul este fecaloid, cu mucozități, puroi, uneori cu striuri de sânge. Toxiinfecțiile alimentare survin în izbucniri epidemice după consumul aceluiași aliment, fiind însoțite de vome numeroase;

– *diarei virale* cu rota-, entero- și adenoviruși: apar în sezonul rece, scaunele sunt, de regulă, apoase, albicioase, fără mucus, însoțite de fenomene respiratorii sau exanteme;

– *invaginația intestinală* cu debutul brusc, acut, la temperatură normală, colici abdominale, cantitatea scaunelor treptat se reduce până la zero, e prezentă rectoragia; la examinare se palpează invaginatul, tușeul rectal indică sânge;

– *apendicita acută* însoțită de dureri în regiunea iliacă dreaptă, de scaune apoase cu mucozități;

– *rectocolita ulceroasă nespecifică* cu evoluție trenantă, mucozități și sânge în scaunul format;

– *diareea din helmintiaze* fecaloidă, cu prezența paraziților, ce se confirmă prin examen coproparazitologic;

– *dispepsia sugarului și a copilului mic,* produsă de multiple cauze (sindrom de malabsorbție, dismicrobism intestinal, malabsorbția lactozei, erori alimentare cantitative sau calitative), evoluează acut sau cronic, cu diaree fără sânge și afebrilitate;

– *gripa, enteroviroze, meningoencefalita;* în primele 8-16 ore de la debut e necesar de a le diferenția de shigeloză, forma toxică.

TRATAMENTUL shigelozei se efectuează la domiciliu sau în staționar. Spitalizarea copiilor este indicată în:

– forme grave cu febră, vome repetate, scaune sangvinolente;
– cazuri tratate la domiciliu fără ameliorare timp de două zile;
– diaree persistentă;
– boli concomitente care necesită tratamentul în condiții de staționar.

Vor fi spitalizați și copii din familii asociale, colectivități de copii tip închis etc.

Tratamentul shigelozei la domiciliu constă din:

– rehidratarea orală,
– continuarea alimentării.

Adresarea la medic e necesară în caz că:

– starea copilului se agravează;
– nu poate bea sau să se alimenteze;
– vome repetate;
– febră;
– scaune cu striuri de sânge persistente.

În caz de scaune cu striuri de sânge este indicat tratamentul antibacterian.

Terapia de rehidratare poate fi orală (la domiciliu sau staţionar) şi perfuzională (în staţionar). Pentru rehidratare orală se utilizează laptele mamei, Rehidron, SRO, fiertură de orez, fiertură din legume, iaurt, apă fiartă.

Alimentaţia la sân a copilului se recomandă să fie mai frecventă. În caz de alimentaţie artificială, copilului în vârstă până la 6 luni i se vor administra amestecuri adaptate, de preferinţă cu activitatea lactozei scăzută; copilului mai mare de 6 luni – pireuri, supă din legume, terciuri, carne fiartă tocată, peşte, adăugând ulei vegetal, jeleuri din mere coapte, chefir. Copilul nu trebuie să fie limitat în alimentare; frecvenţa alimentării – minimum 6 ori în zi. Se propun numai alimente proaspăt pregătite, sucuri proaspete sau banane, cu conţinut mărit de potasiu. Copiii mai mari se alimentează conform dietei № 4.

Terapia antibacteriană:

– Nifuroxazid – capsule sau suspensie pentru copiii sub 2 ani – 200 mg de două ori pe zi, pentru copiii peste 2 ani – 200 mg de 3 ori pe zi, pentru adulţi – 200 mg de 4 ori pe zi, per os, 5 zile *sau*

– Co-trimoxazol – după trimetoprim 5mg/kg/zi), în două prize la 12 ore.

– Amoxicilină – 30-60 mg/kg/zi la fiecare 8 ore, *per os*.

Durata tratamentului – 5 zile.

Tratamentul cu antibiotice este indicat numai în formele severe cu hemocolită şi la copiii cu premorbidul nefavorabil.

În caz de coprocultură pozitivă, după finisarea tratamentului administrarea repetată a tratamentului antibacterian nu se recomandă. În aceste cazuri se recomandă tratamentul cu bacteriofag – 5-7 zile, terapie de stimulare, eubiotice, vitamine. Dacă hemocolita persistă şi după tratament, se recomandă ca bolnavul să fie examinat la amibiază şi lambliază şi tratat în continuare cu metronidazol sau emigil (doze de vârstă).

Tratamentul simptomatic se aplică la necesitate şi include: anticonvulsivante (diazepam), antipiretice (paracetamol), spasmolitice (papaverină, drotaverină), enterosorbenţi (polifepan), preparate enzimatice (în perioada de retrocedare a bolii, din a 3-a – a 4-a zi), eubiotice (bifidumbacterină, lactobacterină, bificol, subtil, iogurt, lactacid, lacidofil), antiflatulente (simeticonă), vitamine, antihistamine.

PROFILAXIE.

Profilaxia specifică nu se aplică. Profilaxia nespecifică include:

– depistarea cât mai precoce a bolnavilor, izolarea lor la domiciliu sau în spital de boli infecţioase, dezinfecţia continuă a scaunelor;
– notificarea cazului la Centrul de Sănătate Publică teritorial;
– supravegherea clinică zilnică a contacţilor 7 zile, începând de la ultimul contact presupus infectat, precum şi examinarea bacteriologică (coprocultura) a acestora;
– externarea convalescenţilor doar după efectuarea coproculturilor de control;
– ţinerea la evidenţă a purtătorilor de shigele, supunerea lor unui tratament respectiv.

SALMONELOZA (CIM-10:A02.0-A02.9)

Salmonelozele reprezintă boli infecţioase produse de salmonele – peste 2200 de serovariante identificate în prezent cu tablou clinic variat, preponderent al sistemului digestiv uman şi animal. Câteva salmonele s-au adaptat la organismul uman, producând febrele tifoidă şi paratifoide A, B, C, entităţi clinice bine conturate şi specifice omului.

ISTORIC. În a.1886, Salmon şi Smith (medici veterinari din S.U.A.) au izolat S.cholerae suis, în a. 1888, Gărtner (Germania) – S.enteritidis de la animale şi bolnavi contaminaţi cu produsele lor, în a. 1802, Leffler a depistat salmonela thyphimurium. Termenul de salmonelă i-a fost atribuit genului în a. 1900. Întrucât salmonelele afectează omul şi animalele, salmoneloza a devenit o importantă problemă de sănătate şi economie în toate ţările lumii.

ETIOLOGIE. Salmonelele fac parte din familia Enterobactericeae genul Salmonella. Morfologic aceştia sunt bacili care se clasifică în: gram-negativi, aerobi, nesporulaţi şi mobili datorită unor cili peritrichi, cu dimensiuni de 1-3 şi 0,5-0,8 nm. Se cultivă uşor pe medii nutritive uzuale sau speciale – Muler-Kauffman, medii cu selenit, bilă etc. Conţin antigeni somatici-O, antigeni flagelari-H, unele din ele şi antigeni de înveliş-Vi.

Antigenul somatic-O este termostabil, posedă particularităţi de grup, este comun pentru mai multe serogrupuri, localizat pe suprafaţa celulei bacteriene, deţine un rol important în patogenitatea salmonelelor, reprezentând endotoxina microbiană.

La salmonele sunt identificate endo- şi exotoxine (enterotoxine). Rolul principal îi revine endotoxinei. În ultimii ani se consideră că enterotoxina este responsabilă de hipersecreţia lichidului în lumenul intestinal. Însă aceste particularităţi se referă la unele serotipuri „tulpini de spital" şi nu sunt caracteristice tuturor salmonelelor. Cele mai importante particularităţi biologice ale endotoxinei sunt: intoxicaţia propriu-zisă, pirogenia, agregarea trombocitelor indirect inhibă sinteza glicocorticoizilor, activează sistemul complementar, accelerează secreţia lichidelor prin activarea sistemului prostaglandine-AMF-c, produce dereglări hemodinamice.

Antigenul flagelat-H posedă specificitate de tip, este important în identificarea salmonelelor. Salmonelele sunt sensibile la căldură, însă la temperatură obişnuită supravieţuiesc 100-200 de zile, cel mai mult persistă în pulbere de ouă – 400 de zile, la frig şi în gheaţă – câteva luni, în lapte – 30-35 de zile, sunt distruse de substanţe dezinfectante în 1-2 ore şi sensibile la unele antibiotice, cu excepţia tulpinilor spitaliceşti.

CLASIFICARE. Clasificarea salmonelelor după Kauffman-White (*tabelul 8*) este bazată pe structura antigenică – antigenii O sunt determinanţi de grupă (A, B, C, D etc.). În Republica Moldova la oameni se depistează circa 15-25 serovariante de salmonele.

Tabelul 8

Clasificarea salmonelelor după Kauffman-White

Serovariante:	Antigen O
Grupa „A"	
Salm. paratyphi „A"	1,2,12
Grupa „B"	
1. Salm. paratyphi „B"	1,4(5), 12
2. Salm. Lava	1,4 (5), 12
3. Salm. Canada	4,12
4. Salm. Aboni	1,4(5), 12
5. Salm. Abortus-bovis	1,4. 12, 27
6. Salm. Wagenia	1,4,12,27
7. Salm. Shleissheim	4,12,27
8. Salm. Derby	1,4(5), 12
9. Salm. Essen	4, 12
10. Salm. typhimurium	1,4(5). 12
11. Salm. Heidelberg	1,4(5), 12
12. Salm. Uppsulae	
13. Salm. Cloace	
Grupa „C1"	
1. Salm. Edinburg	6,7
2. Salm. paratyphi „C"	6,7 (VI)
3. Salm. Cholerae-suis	6,7
4. Salm. Oranienburg	6,7
5. Salm. Arisonae	6,7
6. Salm. Potsdam	6,7
7. Salm. Wirchov	6,7
8. Salm. Infantis	6,7
Grupa „C2"	
1. Salm. München	6,8
2. Salm. Newport	6,8
3. Salm. Tshiongwe	6,8
4. Salm. Bovis morbificans	6,8
Grupa „C3"	
1. Salm. Virginia	8
2. Salm. Albani	8,20
3. Salm. Paris	8,20
Grupa „C4"	
1. Salm. Haduna	6,7,14
2. Salm. Hissar	6.7,14

Grupa „D”	
1. Salm. Sendai	1.9,12
2. Salm. Alabama	9,12
3. Salm. Typhi	9.12 (VI)
4. Salm. Interitidis	1.9,12
5. Salm. Lilegdam	9,12
6. Salm. Hamburg	1,9.12
7. Salm. Dublin	1,9.12 (VI)
8. Salm. Moscow	9,12
9. Salm. Panama	1,12
Grupa „E1”	
1. Salm. Anatum	3,10
2. Salm. London	3,10

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecţie în cea mai mare măsură îl constituie animalele: bovinele, porcinele, păsările, pisicile, găinile etc. Un mare pericol prezintă produsele de provenienţă animală: carnea, ouăle, laptele etc.

Rezervorul uman, prin urmare, bolnavii şi, îndeosebi, purtătorii sănătoşi în condiţii de neglijare a igienei, pot contamina produsele alimentare, precum şi nemijlocit persoanele sănătoase, mai ales copiii. Omul, posibil, reprezintă o sursă de infecţie mult mai frecventă decât se înregistrează.

În transmiterea salmonelozelor cel mai important factor îl constituie biberoanele, vesela, jucăriile, diverse obiecte de uz. Salmonelele se determină şi în praf (în unele cazuri la debutul bolii se sesizează simptome respiratorii).

Condiţiile ce favorizează izbucniri spitaliceşti ale salmonelozelor sunt:

- lipsa de saloane boxate;
- transferarea neargumentată a bolnavilor din salon în salon;
- lipsa unui examen de laborator bacteriologic la internarea copiilor în spital;
- izolarea neoportună a bolnavilor cu disfuncţie intestinală;
- spălarea lenjeriei bolnavilor împreună cu cea a copiilor fără disfuncţie intestinală;
- nerespectarea regimului sanitar;
- aglomerarea permanentă cu bolnavi a saloanelor.

Copiii de vârstă precoce mult mai frecvent se molipsesc de salmoneloze prin contact, motivele fiind următoarele:

1. Un rol important îl joacă particularităţile organismului lor. Cele mai mici doze de infectare provoacă la ei forme grave, manifeste, generalizate.

2. Sugarii sunt cei mai activi eliminatori de salmonele (1 gram de materii fecale conţine circa 1000 de salmonele).

3. Sugarii urmează să elimine germeni o perioadă mult mai îndelungată (luni sau chiar ani întregi).

4. Utilizarea intensivă, uneori neargumentată, a antibioticelor în tratamentul sugarilor.

La copiii în vârstă de peste 1-2 ani, salmoneloza are o evoluţie mai uşoară, de scurtă durată, deseori fără complicaţii, sunt frecvente formele fruste şi inaparente.

PATOGENIE. Salmonelele pătrund în organismul omului pe cale digestivă. Produsele contaminate deseori conţin salmonele, precum si toxinele lor. E cunoscut faptul că pătrunderea numai a toxinei nu conduce la boală. În cavitatea bucală o parte din salmonele pătrund în ţesutul limfatic, limfă, sânge şi se răspândesc prin tot organismul – bacteriemie primară, altă parte din salmonele ajung în stomac, se deplasează în intestin, unde la fel rapid penetrează peretele intestinal şi prin limfă difuzează în sânge. S-a demonstrat că bacteriemia este caracteristică atât formelor grave şi generalizate, cât şi celor uşoare. Salmonelele rămase în lumenul intestinal sunt lizate de enzime, anticorpi şi alţi factori sau se elimină cu fecalele. În peretele intestinal are loc multiplicarea salmonelelor, în forme generalizate şi în nodulii limfatici mezenterici, ficat, splină şi alte organe. Salmonelele se păstrează şi se multiplică în macrofagi. Endotoxina favorizează invazia organelor interne. Urmează bacteriemia secundară, lezarea salmonelelor în torentul sangvin, creşterea intoxicaţiei, debutul clinic. Local apar modificări nespecifice: enterită, colită, enterocolită. Reacţia generală a organismului – febră, dereglări cardiovasculare, neurologice, endocrine – este cauzată nemijlocit de toxină, precum şi de produsele metabolice. Mecanismul diareii apoase este studiat experimental. Endotoxina şi enterotoxina activează sistemul prostaglandine-AMF-c, a căror activitate sporeşte de 10 ori în debutul bolii, normalizându-se către a 7-a – a 10-a zi. Concomitent sporeşte permeabilitatea membranelor celulare ce favorizează secreţia lichidelor în lumenul intestinal urmată de diaree, deshidratare, hipokaliemie, descreşte volumul circulant, scade tensiunea arterială, apar hipoxia, acidoza etc.

În determinarea unui anumit tip de îmbolnăvire cu variate salmonele intervin factori multipli care ţin de microorganismul patogen, organismul-gazdă, de vârstă, precum şi de alţi factori favorizanţi: starea de rezistenţă şi receptivitatea copilului, dismicrobismul intestinal etc.

În urma salmonelozei la copii se produce o imunitate specifică de tip slabă şi de scurtă durată.

MORFOPATOLOGIE. În forme gastrointestinale, macroscopic se depistează modificări în tractul digestiv (ileon şi colon): edem, hiperemie, hemoragii, eroziuni, ulceraţii. Microscopic are loc infiltraţia peretelui intestinal cu limfocite, celule plasmatice, macrofagi, neutrofili. Infiltraţia tunicii proprii cu macrofagi se consideră specifică salmonelozei. Se depistează descuamarea epiteliului, staze intravasculare, tromboze, hemoragii, hiperplazia ţesutului limfatic, degenerescenţa organelor interne, edem cerebral, edem pulmonar, hemoragii în suprarenale.

În forme septice, modificările în tractul digestiv sunt mai puţin evidente. Se constată focare distructiv-necrotice în organele interne afectate (pneumonie, pleurezie, osteomielită, meningită etc., hiperplazia splinei).

FORME CLINICE:

Tipice

I. Forme gastrointestinale:

a) gastritică;

b) gastroenteritică;

c) gastroenterocolitică.

II. Forme generalizate:

a) forma septică;

b) forma tifoidică.

III. Purtători de salmonele:

– Convalescenţi: a) temporari; b) cronici.

– Sănătoşi.

Atipice :

– fruste;

– inaparente.

Conform severităţii bolii: a) uşoară; b) medie; c) severă.

Conform evoluţiei: a) abortivă (7 zile); b) acută (1-1,5 luni); c) trenantă (1,5-3 luni); d) cronică (portaj).

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează două ore-două zile până la 8 zile.

Forma gastritică se manifestă prin debut acut, vomitări, dureri în epigastru, apetit diminuat, limbă saburală, temperatură subfebrilă sau normală, simptome de intoxicare şi deshidratare moderate. Această formă clinică e caracteristică pentru copiii de vârstă mai mare – după 3 ani, rareori la sugari (1-3%).

Forma gastroenteritică. La simptomele formei gastritice se alătură diareea cu scaune lichide, abundente, spumoase de culoare verzuie, adesea cu mucozităţi. Copiii acuză dureri abdominale difuze. Abdomenul este balonat, cu garguismente. În funcţie de gravitate, sunt pronunţate simptomele de intoxicare şi deshidratare. Această formă clinică este cea mai frecventă (50-60% din cazuri, inclusiv la copii mici).

Forma gastroenterocolitică este caracteristică pentru copiii mici – până la 1 an în 25-35% din cazuri. Debutul este însoţit de sindrom gastroenteritic, însă în a 2-a – a 3-a zi a bolii sau chiar peste o săptămână apar simptome caracteristice colitei: dureri spastice abdominale şi scaune sărace, cu mult mucus verzui, iar la 15-20% din copii – şi cu striuri de sânge. Semnele de intoxicaţie, febra se menţin 1-2 săptămâni. Dereglările digestive la fel se menţin un timp îndelungat.

La copiii mai mari, forma gastroenterocolitică evoluează mai uşor, durează mai puţin timp, temperatura corpului se normalizează în 2-3 zile, scaunele colitice apar din prima zi şi se normalizează peste 3-5 zile. Abdomenul poate fi balonat sau excavat; se palpează colonul spasmat, dureros, anusul beant. Adesea se înregistrează hepatosplenomegalie.

Conform simptomelor locale şi generale, formele gastrointestinale pot fi: uşoare, medii, severe.

Forma uşoară: simptomele de intoxicaţie lipsesc sau sunt neevidente, temperatura depăşeşte la 38°C timp de 1-2 zile, voma lipseşte sau se produce de 1-2 ori, frecvenţa nictemerală a scaunelor lichide e de 3-10 ori.

Forma medie: intoxicaţie evidentă cu febră de 38-39,5°C, adinamie, cefalee, mialgii, paliditatea tegumentelor, anorexie, insomnie, simptome de deshidratare evidente cu pierdere ponderală de 5-7%. Voma se repetă 2-3 zile. Scaunele sunt lichide, cu mucus, frecvenţa lor e de 10-20 de ori; dureri abdominale periodice, moderate.

Forma gravă: sunt prezente simptome de neurotoxicoză – dereglări de conştiinţă, hipertermie, halucinaţii, convulsii, vertij, sincope. Tegumentele şi mucoasele sunt palide, cianotice. Tensiunea arterială descreşte până la 30-40 mm Hg, pulsul e frecvent, filiform, zgomotele cardiace sunt asurzite, limitele cordului – crescute, suflul sistolic la apex.

Pot fi depistate de asemenea modificări caracteristice miocarditei toxice, pe ECG creşte intervalul QRS, amplitudinea undei descreşte, are loc inversarea undei T, se marchează depresia segmentului ST, se măreşte perioada sistolei. Deshidratarea conduce la sporirea densităţii sângelui, la acidoză metabolică. Astfel de formă clinică apare în toxiinfecţia alimentară cu salmonele. Febra înaltă, voma incoiercibilă, diareea au ca rezultat dereglări ale echilibrului hidroelectrolitic, uneori cu sindrom de hipopotasmie. Acest sindrom mai frecvent şi mai devreme apare la copii de 1-3 ani. În formele gastrointestinale ale salmonelozei se pot manifesta şi simptome caracteristice apendicitei, pancreatitei, colecistitei. Debut acut cu febră, dureri abdominale (din partea dreaptă), defanc muscular, simptomul Şceotkin-Blumberg pozitiv, vomă, diaree nepronunţată s-au înregistrat la 1-2% din copii. Ei necesită consultaţia medicului chirurg. Aceste simptome în majoritatea cazurilor dispar peste 2-3 zile.

Forma tifoidică. Mai frecvent se întâlneşte în salmoneloza de grup C şi B. Incidenţa atinge 0,5-1%, e mai frecventă la copii în vârstă de peste 3 ani, elevi. Se caracterizează prin debut acut cu febră, intoxicaţie (cefalee, adinamie, inapetenţă, insomnie). Pielea este palidă, cianotică, uscată, abdomenul puţin balonat, ficatul mărit din primele zile, iar splina – din a 4-a – a 6-a zi la majoritatea bolnavilor. În 20-25% din cazuri, la a 5-a – a 9-a zi a bolii apar erupţii unice rozeoloase care dispar peste 1-3 zile. În plămâni nu parvin modificări. Tahicardia trece în bradicardie, zgomotele cardiace sunt atenuate, tensiunea arterială – scăzută. Dereglările intestinale sunt moderate sau lipsesc. Durata bolii este de 7-12 zile, poate fi şi de 2-3 săptămâni. Rareori apar recidive. Adesea se stabileşte portaj convalescent de salmonele.

Forma septică. De regulă, e frecventă în cazurile de contaminare cu serovariante spitaliceşti. Tabloul clinic este similar septicemiilor de altă etiologie. Focare purulent-distructive se pot instala în plămâni, pleură, pericard, encefal, meninge, oase, ficat, rinichi şi alte organe. Simptomele gastrointestinale lipsesc sau apar pe parcursul bolii.

Sunt descrise şi cazuri izolate cu afectarea meningelor – meningite purulente cu salmonele, cu evoluţie severă, recidivantă şi letalitate sporită. Rareori poate fi afectat ficatul – hepatită parenchimatoasă toxică (la 1%), mai frecvent – la copii mici cu salmoneloză typhimurium. E posibilă afectarea toxică a rinichilor, declanşarea SCID.

Modificările hematologice corelează cu forma clinică: leucocitoză, neutrofilie, VSH sporită, anemie. În coprocitogramă se remarcă mult mucus, leucocite, eritrocite.

Formele inaparente şi fruste se înregistrează la 1-5% din copiii mici, la 20-30% din copiii după 3 ani. Portaj sănătos – la 1-2% din copii.

Particularităţi clinice ale salmonelozelor la sugari:

– dintre formele gastrointestinale predomină gastroenterocolita;

– febra este mai îndelungată – până la 1-2 săptămâni, ondulantă;

– sindromul gastroenterocolitic se menţine un timp îndelungat la fel ondulant;

– la majoritatea copiilor se depistează abdomen balonat, hepatosplenomegalie;

– scaune cu o cantitate enormă de mucus la 60%, cu sânge la 40% (uneori cu o cantitate mare de sânge ca şi în hemoragii intestinale);

– generalizarea procesului la 3-5% din copii în formă septică însoţită de sindroamele toxico-septic şi toxico-distrofic;

– recidive tardive în perioada de convalescenţă, cu agravarea stării generale, febră, dereglări gastrointestinale;

– portaj de salmonele un timp îndelungat: la 25% din copii – peste 1 lună; la 8-10% – 3 luni şi mai mult;

– complicaţii frecvente – pneumonii, otite, anemie, dismicrobism intestinal;

– serodiagnosticul imposibil;

– diagnosticul diferenţial e mai dificil, deoarece infecţiile intestinale la copii au mult comun. Gastroenterocolita mai poate fi cu stafilococi, shigele, klebsielle, campilobacterii, infecţii mixte etc.;

– letalitatea majoră – 2-6%.

EVOLUŢIE. Salmonelozele la copii au o evoluţie mai îndelungată, comparativ cu maturii, în funcţie de vârsta copilului, gravitatea bolii şi bolile intercurente. Salmonelozele deseori se combină cu alte boli intestinale infecţioase care apar concomitent sau pe parcurs. Formele combinate se observă la 5-31% din copiii de vârstă fragedă şi decurg sub forme severe, generalizate, adesea cu letalitate. La 10-30% din copiii bolnavi au loc recidive, acutizări ce de asemenea favorizează generalizarea salmonelozei. La nou-născuţi, salmonelozele decurg într-o formă toxico-septică cu consecinţe nefavorabile. Eliminarea salmonelelor de către copiii bolnavi se încheie peste 1-3 luni, unii din ei rămân purtători convalescenţi acuţi sau cronici.

COMPLICAŢIILE în salmoneloză pot fi de două tipuri: specifice (hemoragii intestinale, perforaţie a intestinului cu peritonită, prolaps al anusului, dismicrobism intestinal) şi nespecifice, provocate de suprainfecţie (otite, pneumonie, piodermie, pielonefrită, miocardită, pancreatită, colecistită etc.).

DIAGNOSTIC. Diagnosticul salmonelozei se stabileşte în baza datelor clinice, epidemiologice, decisive fiind cele de laborator. **Metodele bacteriologice** sunt cele mai indicate, prin izolarea salmonelei respective. De la bolnav se colectează: materii fecale, urină, sânge, bilă, mase vomitive, puroi din focare. Incidenţa rezultatelor pozitive va spori prin recoltarea pe medii nutritive selective (medii cu selenită, clorură de magneziu, mediul Muler ş.a.). Se recomandă efectuarea câtorva (2-3) probe în debutul bolii.

Anticorpii se depistează în serul bolnavilor prin **reacţia de hemaglutinare** indirectă cu diagnosticul de salmonele de grup O. Titrul minim diagnostic la copii pînă la 1 an este 1:100, la copii după 1 an – 1:200. Rezultatele sunt adesea negative. Numai în cazul creşterii semnificative (de 4 ori şi mai mult) a titrului de anticorpi în dinamică, reacţia poate confirma diagnosticul.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Variabilitatea formelor clinice în funcţie de vârstă necesită diferenţiere cu multiple maladii. În cazuri sporadice, salmoneloza poate avea simptome comune cu alte boli intestinale, precum sunt toxiinfecţiile alimentare de altă etiologie, shigeloza, escherichioza, rotaviroza, la fel şi cu boli chirurgicale abdominale. E preferabilă, de asemenea, excluderea maladiilor neinfecţioase ale tractului digestiv, intoxicaţiilor cu toxine industriale şi vegetale, reacţiilor alergice. Formele generalizate necesită diferenţiere cu febrele tifoidă şi paratifoidă, septicemii de altă etiologie, meningite.

PROGNOSTIC. În formele gastrointestinale, letalitatea este de 1-2%, în forma septică letalitatea creşte mult.

TRATAMENT. Tratamentul antibacterian nu este eficace, salmonelele fiind rezistente la multe antibiotice, de aceea în formele localizate uşoare şi medii se recomandă numai tratament patogenic şi simptomatic, cu excepţia pacienţilor în vârstă până la 2 ani, cărora li se vor administra antibiotice şi în formele localizate de gravitate medie. Are importanţă terapia de rehidratare şi dezintoxicare, eliminarea rapidă a agentului patogen şi a toxinelor (spălaturi gastrice, rehidratare orală şi perfuzională, corespunzător pierderilor de lichide şi dereglărilor hidroelectrolitice), utilizarea enterosorbenţilor, alimentaţia dietetică, enzimoterapia.

Principiile de tratament ale formelor generalizate sunt similare celor în septicemii de alte etiologii. Pe prim-plan se va clasa tratamentul antibacterian conform sensibilităţii salmonelelor depistate, e bine venit şi tratamentul de dezintoxicare, menţinerea funcţiilor vitale, imunostimularea, plasma. Sunt eficace următoarele antibiotice: cefalosporine, ampicilină, amoxicilină, aminoglicozide, nitrofurane, oxichinolone. Asanarea convalescenţilor şi purtătorilor de salmonele se obţine cu bacteriofagi specifici.

PROFILAXIE. Acţiunile de combatere a salmonelozelor sunt comune bolilor intestinale infecţioase, fiind orientate asupra localizării şi inactivării rezervorului de infecţie. La acestea se referă, în primul rând, măsurile veterinar-sanitare şi sanitar-igienice în instituţiile medicale. O importanţă majoră prezintă depista-

rea, izolarea şi asanarea persoanelor cu salmoneloză, evidenţa convalescenţilor, cercetarea epidemiologică a focarelor, controlul permanent asupra respectării regulilor sanitar-igienice în prepararea, păstrarea şi transportarea produselor alimentare în scopul combaterii salmonelozei în instituţii medicale de copii şi în alimentarea publică. Se efectuează investigaţii de laborator asupra persoanelor din sectorul alimentar, mamelor care îngrijesc copii bolnavi, tuturor bolnavilor de vârstă fragedă care se internează în spitale.

Bolnavii care au suportat salmoneloza sunt externaţi cu însănătoşire clinică şi rezultate negative ale unei probe a materiilor fecale, acestea fiind însămânţate peste două zile după sistarea tratamentului antibacterian. În policlinici se efectuează evidenţa copiilor de vârstă preşcolară şi a adulţilor din categoria persoanelor care activează în instituţiile de alimentare publică. Durata dispensarizării e de 3 luni, lunar se vor însămânţa fecalele, cei cu rezultatele negative vor fi scoşi de la evidenţă. Persoanele de contact sunt la evidenţă 7 zile, se efectuează însămânţarea fecalelor, nu sunt supuşi izolării. Deosebit de importantă, în acest context, este educaţia sanitară a populaţiei, deoarece protecţia masei receptive poate fi realizată numai prin respectarea măsurilor sanitar-igienice. Protecţia prin vaccinuri este practic nerealizabilă.

Profilaxia salmonelozei intraspitaliceşti constă în respectarea regimului sanitar în secţiile pentru copii (somatice, chirurgicale, pentru nou-născuţi): dezinfecţia veselei, lenjeriei, fecalelor; controlul clinic şi bacteriologic al personalului medical şi mamelor, precum şi al copiilor mai mici de 2 ani la internare; repartizarea bolnavilor în secţiile de boli infecţioase intestinale corespunzător diagnosticului; controlul bacteriologic al copiilor internaţi la apariţia disfuncţiei intestinale şi al interiorului secţiilor; izolarea bolnavilor cu salmoneloză; evidenţa timp de 7 zile şi examenul bacteriologic al persoanelor de contact, dezinfecţia continuă şi terminală în secţie; interzicerea transferului bolnavilor dintr-un salon în altul, precum şi a aglomerării bolnavilor cu boli intestinale atunci când diagnosticul etiologic încă nu este stabilit.

ESCHERICHIOZA (CIM-10:A04.0-A04.4)

Escherichiozele sunt boli infecţioase acute provocate de escherichii diareigene ce evoluează cu semne toxice şi manifestări clinice de gastroenterită sau enterocolită. Sunt rare formele generalizate septice şi cele cu localizări extraintestinale (meningită, pielonefrită, colecistită, pneumonie etc.). Escherichiozele deţin un loc important în patologia sugarului şi a copilului mic.

ISTORIC. Escherichia coli a fost descoperită de T. Escherich, în a. 1885. În a. 1894, G. Gabricevski a confirmat în mod experimental rolul Esch.coli în diarei acute. Mai târziu, în a. 1922, A.Adam a menţionat prezenta tulpinilor patogene de Esch.coli, însă tocmai în aa. 1942-1945 F. Kaufman a elaborat metode de serotipare a lor, care au fost puse în baza clasificării contemporane a escherichiilor.

Datele istorice relevă despre mari epidemii ce au afectat sute de nou-născuţi şi sugari de o mare severitate a bolii cu mortalitate majoră (1945-1950).

ETIOLOGIE. Conform recomandărilor OMS, escherichiile patogene se mai numesc diareigene şi, în funcţie de patogenitatea şi toxigenitatea lor, se repartizează în 4 categorii: escherichii enterotoxigene (ECET) enteroinvazive (ECEI), enteropatogene (ECEP), enterohemoragice (EHEH). În ultimii ani, unii autori presupun existenţa categoriei a cincea de escherichii diareigene – enteroagregative (ECEA).

Escherichia coli este un bacil gram-negativ, anaerob facultativ ce face parte din flora normală intestinală, unde îndeplineşte o funcţie importantă în menţinerea condiţiilor fiziologice normale. Însă unele tulpini manifestă caractere evidente de patogenitate prin astfel de factori de agresivitate ca enterotoxinele, hemolizinele, colicinele etc. Conţin antigenii O,H,K. Antigenul O-somatic de natură glucido-lipopeptidică, termostabil a permis clasificarea escherichiilor în circa 170 de serogrupuri. Antigenul H-flagelar termolabil conţine aminoacizi, datorită cărui fapt a fost posibilă diferenţierea a 52 de serotipuri de Esch. coli. Antigenul K este un antigen de suprafaţă, cu trei componente antigenice (L, A şi B) importante pentru virulenţa bacteriilor. Sunt cunoscuţi circa 103 antigeni K. În baza distribuţiei acestor antigeni este stabilită schema antigenică integrală a Esch. coli (Kaufman şi colab.), fiecare tulpină fiind denumită cu iniţialele O, H, K, urmate de o cifră arabă ce specifică serogrupa şi serotipul. Cele mai frecvente serotipuri de escherichii patogene diareigene sunt prezentate în *tabelul 9.*

Tabelul 9

Clasificarea escherichiilor diareigene

Categoria escherichiilor	Serotipuri
Enteropatogene (EPEC)	(I)–O_{55}, O_{86}, O_{111}, O_{119}, O_{125}, O_{126}, O_{128ab}, O_{142}, (II)–O_{18}, O_{44}, O_{112}, O_{114}
Enteroinvazive (EIEC)	O_{28ac}, O_{29}, O_{124}, O_{136}, O_{143}, O_{144}, O_{152}, O_{164}, O_{167}.
Enterotoxigene (ETEC)	O_6, O_8, O_{15}, O_{20}, O_{25}, O_{27}, O_{63}, O_{78}, O_{80}, O_{85}, O_{115}, O_{128ac}, O_{139}, O_{148}, O_{153}, O_{159}, O_{167}
Enterohemoragice (EHEC)	O_{157}, O_{126}, O_{145}
Enteroagregative (EAEC)	O_{156}

Majoritatea tulpinilor patogene posedă capacităţile de adeziune şi producere a enterotoxinei. Au fost izolate două enterotoxine: **termolabilă** cu mecanism de acţiune similar enterotoxinei holerice, determinând forme severe de diaree apoasă, şi **termostabilă**, produsă de escherichiile enterotoxigene. Unele tulpini de Esch.coli cu capacităţi invazive produc o toxină similară cu cea produsă de Sh. dysenteriae tip Shiga (verotoxina). Din a. 1997 au fost descrise două citotoxine (distincte de enterotoxine), *in vivo*, fiind asociate cu colita hemoragică şi sindromul hemolitico-uremic Gaser. Multe tulpini de escherichii au devenit rezistente la antibiotice.

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecţie este omul bolnav sau purtătorii de germeni, însă la aceştia se pot alătura şi unele animale (viţei, purcei, găini). Sugarii mai frecvent se molipsesc de la mamă.

Modul de transmitere: prin mâini contaminate, obiecte, veselă, mai ales în secţiile pentru nou-născuţi şi creşe, unde se pot realiza epidemii explozive cu evoluţie gravă, mortalitate sporită. La copii mari, Esch. coli patogenă nu joacă un rol deosebit în etiologia infecţiilor intestinale acute. Deoarece sursa de infecţie sunt animalele, contaminate pot fi, de asemenea, carnea şi laptele.

Receptivitatea este mare la copii mici şi nou-născuţi.

În imunitate un rol important îi revine imunităţii locale la nivelul mucoasei intestinale prin anticorpii secretorii din clasa 5 IgA. Contactul repetat cu Esch. enteropatogene şi enterotoxigene asigură o protecţie îndelungată, rolul important în imunizare îi revine enterotoxinei şi antigenilor de suprafaţă K faţă de care se produc anticorpi.

PATOGENIE. Mecanismul de declanşare al escherichiozelor la copii se află în funcţie de categoria escherichiilor.

Mecanismul enteropatogenic se realizează preponderent la copii până la 2 ani. Cele mai grave forme clinice fac copiii alimentaţi artificial, după 6 luni de viaţă, când pierd imunitatea maternă.

Escherichiile din categoria ECEP la sugari sunt mai rezistente la sucul gastric. Endotoxinele, fiind lipopolizaharide, uşor difuzează în sânge şi pătrund practic în toate organele interne. Lezează endoteliul vascular, modificând permeabilitatea, tonusul vascular. Concomitent, din intestine se absorb produsele digestiei dereglate care sumar sporesc intoxicaţia. În intestinul subţire se produce o inflamaţie preponderent eritematoasă cu hipersecreţia lichidelor şi a electroliţilor, reabsorbţia fiind redusă. Copilul astfel pierde apă şi electroliţi prin vome repetate şi scaune lichide. Survine deshidratarea care adesea progresează. Apar tulburări cardiovasculare, descreşte volumul de sânge circulant, creşte densitatea lui. Se instalează hipoxemia şi acidoza metabolică, oliguria, sporeşte acumularea produselor toxice în organism. Deshidratarea cel mai frecvent (90-95% din cazuri) este de tip izotonic, însă poate fi şi hiper- sau hipotonă. Deshidratarea hipotonă este cea mai severă şi dificilă în corectare, mai ales când apare hipopotasemia. Se reduc valorile de potasiu în plasmă şi mai ales în celule, în care se acumulează sodiu, calciu, clor. Apare edemul celular. Sinteza glicocorticoizilor scade, iar sinteza mineralocorticoizilor se menţine.

Patogenia escherichiozelor cu Esch. enteroinvazive este similară shigelozei. Are loc invazia prin escherichii enteroinvazive a epiteliocitilor, ileonului şi colonului, declanşarea inflamaţiei eroziv-ulceroase, intoxicarea. Deshidratarea nu este caracteristică.

În escherichioza cu Esh. enterotoxigenă, toxicoza este cauzată de exotoxină, care acţionează asemănător toxinei holerice. Enterotoxina stimulează producerea de adenilatciclază în celulele epiteliale ale mucoasei intestinale. Aceasta

provoacă o sporire a producţiei de adenozinmonofosfat ciclic (AMP-ciclic), care, la rândul său, stimulează secreţia de apă, sodiu, cloruri, potasiu, bicarbonat de sodiu în lumenul intestinal. Lichidele se elimină din organism cu masele vomitate şi scaunele apoase, iar, ca urmare, survine deshidratarea frecvent izotonă şi gravă. Sindromul toxic este mai puţin pronunţat.

În escherichioza cu Esh. enterohemoragice are loc adeziunea microbilor pe peretele colonului distal, toxina afectează mult vasele şi organele interne (rinichii, ficatul etc.), poate conduce la stare de şoc toxiinfecţios, insuficienţă poliorganică, uneori chiar la deces. Pot interveni fenomene caracteristice sindromului de coagulare intravasculară diseminată sau ale sindromului hemolitico-uremic aser.

MORFOPATOLOGIE. Inflamaţia în intestinul subţire poate ti eritematoasă, hemoragică şi chiar necrotică. Se constată distrofia enterociţilor, hiperplazia foliculilor, necrozarea lor, invazia stromei cu leucocite. În stratul submucos, uneori se acumulează bule cu aer (pneumatoză intestinală), în organele interne au loc dereglări circulatorii şi degenerescentă, în escherichioza cu ECEP şi ECEH mucoasa colonului posedă zone de eroziuni şi ulceraţii. Cauza deceselor pot fi: neurotoxicoza, deshidratarea severă, bolile asociate cu complicaţiile lor.

FORME CLINICE:

I. Conform sindromului clinic:

- gastrointestinală (gastroenterită, gastroenterocolită, enterocolită);
- generalizată (septică, tifoidică, meningită, pielonefrită, pneumonie).

II. Conform severităţii bolii: uşoară, medie, severă.

Criterii de severitate:

- generale (neurotoxicoză, dereglări metabolice, cardiovasculare, deshidratare severă, forme generalizate);
- locale: a) frecvenţa scaunelor în 24 de ore – 5-10 – forma uşoară; 10-20 – medie; > 20 – severă; b) caracterul scaunelor (cu mucus, sânge, apoase), pneumatoză intestinală;
- dureri abdominale permanente.

III. Conform evoluţiei:

- fără complicaţii;
- cu complicaţii;
- cu acutizări.

TABLOUL CLINIC. La sugari, ***escherichioza cu*** ECEP se caracterizează prin două sindroame clinice de bază: toxic şi de deshidratare.

În forme tipice, de gravitate medie, debutul este acut, la 30% – mai lent, după o perioadă de incubaţie de 3-8 zile. Temperatura se ridică în 2-3 zile, voma repetată este persistentă, dar nu frecventă, anorexie, adinamie, alte semne de intoxicaţie. Scaunele devin lichide, apoase, de culoare galbenă intensă (pată pe scutece), fără incluziuni patologice sau cu puţin mucus transparent. Abdomenul este balonat, dureros, garguimente. Tahipnee, tahicardie, simptome de deshidratare moderată.

În formele severe: febră (38-39°C) de durată, vomă frecventă, uneori cu aspect „zaţ de cafea", deshidratare severă progresivă, apar semne clinice de hipopotasemie: adinamie, hiporeflexie, hipotonie musculară ce conduce la ileus paralitic, hipotensiune arterială, modificări din partea cordului – zgomote asurzite, suflu sistolic, limite extinse, pe ECG – intervalul Q-T se măreşte, voltaj diminuat, se reduce unda T, ea poate fi sub linie, apare o undă suplimentară U. Valorile de potasiu în plasmă se micşorează brusc şi considerabil (sub 3 mmol/l). Sunt posibile forme severe cu predominarea sindromului toxic (şoc toxiinfecţios, neurotoxicoză) la copii cu deshidratare moderată.

Rareori la sugari se declanşează ***forma generalizată*** – septică, cu focare diseminate distructiv-purulente (pleurezii, meningoencefalite, pielonefrite, peritonită etc.).

Formele grave se înregistrează în 4-6% din cazuri, iar formele uşoare – în 40-80% din cazuri.

Escherichioza cu Esch. enteroinvazive (dizenteriformă)

Este o formă ce evoluează rapid, cu simptome similare dizenteriei. Incubaţia durează 1-3 zile. Debutul e acut, cu febră (38-39°C), frison, intoxicaţie evidentă (adinamie, cefalee, inapetenţă, tulburări de somn etc.), dureri abdominale spastice, crampe, chemări false, tenesme. Scaune lichide de 5-10 ori în zi, adesea cu mucus şi striuri de sânge. Abdomenul e suplu, sigmoidul spasmat, dureros. Maladia durează 5-7 zile, în formele grave – un timp mai îndelungat.

Escherichioza cu Esch. enterotoxigene (holeriformă)

Perioada de incubaţie nu depăşeşte 1-3 zile, debutul e acut, cu greţuri, vome repetate, dureri în epigastru, scaune lichide, apoase, frecvente până la 10-15 ori în 24 de ore, cu aspect de fiertură de orez. Apar semne clinice de deshidratare moderată, rareori severă, de regulă, izotonă. Durata bolii e de 3-5 zile. Febra nu este caracteristică.

Escherichioza cu Esch. enterohemoragice

Perioada de incubaţie cuprinde 1-7 zile. Mai bine a fost studiată escherichioza cu Esch. coli 0157. Debutul ei e acut, bolnavul acuză dureri în abdomen, greţuri, vome repetate, scaune lichide, frecvente. Starea se agravează mult către a 2-a – a 4-a zi, durerile abdominale se intensifică, apar scaune sangvinolente (sânge lichid) cu puţine materii fecale, febră, greţuri, vomă poate să nu revină. Se pot alătura şocul toxiinfecţios, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, dereglări neurologice – convulsii, pareze, comă, **sindromul hemoliticouremic Gaser**, exprimat prin anemie hemolitică, insuficienţă renală acută, icter, tulburări neurologice, sindrom hemoragic cu letalitate frecventă.

Date de laborator: anemie, trombocitopenie, bilirubinemie pe contul fracţiunii neconjugate, în sânge se marchează concentraţia crescută a creatininei şi ureei, apar hematuria, proteinuria. Boala însă poate evolua şi în forme uşoare şi medii sau sub formă de portaj de Esch. enterohemoragice.

DIAGNOSTICUL se bazează pe date clinice, epidemiologice, însă necesită confirmare prin metode de laborator bacteriologice şi serologice. Este necesară

determinarea serogrupei şi serotipului escherichiilor izolate din materiile fecale, masele vomitive, spălăturile gastrice, sânge, urină, din focare secundare. Un diagnostic exact oferă determinarea enterotoxinei, însă tehnica respectivă este dificilă (inoculări pe şoarece-sugar, inocularea toxinei în culturi de ţesuturi). Pentru diagnosticul serologic se efectuează RHAI. Creşterea titrului de anticorpi se determină în 60-70% din cazuri. Valoare de diagnostic are titrul 1:80 – 1:160, la sugari anticorpii se depistează mai rar şi în titre mici.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Escherichiozele se vor diferenţia de infecţii intestinale acute de alte etiologii: salmoneloză, shigeloză, rotaviroză, holeră, diarei acute cu stafilococi şi cu bacterii condiţionat patogene, campilobacterioză.

EVOLUŢIE. Escherichiozele evoluează acut, cu simptome clinice ce durează de la câteva zile până la 1 lună. Unde repetate sau acutizări ale bolii, de regulă, sunt cauzate de suprainfecţii bacteriene sau virale. În caz de dismicrobism, evoluţia escherichiozei poate fi mai îndelungată.

COMPLICAŢIILE sunt cauzate de asocierea cu infecţii respiratorii virale acute, activarea florei endogene condiţionat patogene. Pot fi otite, pneumonii, pielonefrite, piodermii etc.

PROGNOSTICUL este rezervat la nou-născuţi şi sugari. Diagnosticul şi tratamentul precoce pot preveni cazurile de deces.

TRATAMENT. Tratamentul patogenic al escherichiozelor cu diarei secretorii este comun, constă în rehidratarea cu soluţii de electroliţi pe cale orală în formele uşoare şi medii şi perfuzională în forme severe. Antibioticele vor fi indicate în forme severe în caz de diaree tip invaziv şi în forma septică. Pot fi utilizate: ampicilină, amoxicilină, co-trimoxazol, nitrofurane, fluorchinolone. Concomitent se recomandă eubiotice. Pentru tratamentul formelor generalizate ale escherichiozelor se recomandă cefalosporine din generaţiile II-III cu fluorchinolone. În perioada de reparaţie se recomandă enzime, probiotice, terapia locală.

PROFILAXIE. Măsurile de profilaxie sunt identice cu cele aplicate în infecţiile intestinale de altă etiologie. Ele includ igiena personală şi alimentară, mai ales la îngrijirea nou-născuţilor, sugarilor, copiilor mici, respectarea integrală a asepticii, regimului de dezinfecţie în staţionare. Izolarea copiilor cu diaree se face cel puţin pentru 6 zile în saloane separate. În focare se efectuează dezinfecţia terminală. Măsurile antiepidemice constau în protecţia apei şi alimentelor de contaminare, în folosirea apei fierte şi a alimentelor preparate termic.

DIAREEA ACUTĂ CU STAFILOCOCI (CIM-10:A05.0)

Bolile în cauză au atras atenţia medicilor pediatri prin severitatea lor şi posibilitatea de a produce variate afecţiuni la copiii de vârstă fragedă.

La începutul secolului XX au fost publicate descrierile unor epidemii de toxiinfecţii alimentare provocate de stafilococi enterotoxici (enterotoxina stafilococică nu se distruge prin fierberea alimentelor).

Sursa de infecţie pentru stafilococ sunt oamenii şi animalele:

- bolnavii cu infecţii stafilococice cutanate, mai ales ale mâinilor (panariţii, furunculi, abcese etc.);

- purtătorii nazali, faringieni de stafilococ patogen. Aceştia pot contamina orice aliment, îndeosebi laptele şi produsele lactate;
- bovinele (mastita vacilor) care furnizează lapte infectat.

Transmiterea pe cale digestivă survine în cazul folosirii unor alimente contaminate cu stafilococ enterotoxic (produse lactate, creme, prăjituri), determinând toxiinfecţii alimentare, uneori grave.

După anii '50 ai sec. XX-lea au apărut publicaţii privind enterocolita cu stafilococi pe fundalul tratamentului unor maladii cu unul sau mai multe antibiotice pe cale orală (enterocolită stafilococică postantibiotică).

Incidenţa infecţiilor stafilococice se explică prin larga şi abuziva utilizare terapeutică sau profilactică a antibioticelor, ceea ce a condus la selectarea de stafilococi rezistenţi la antibiotice.

Apoi în 1960 au fost marcate enterocolite stafilococice primare, fără administrarea antibioticelor, mai ales la sugari şi copii mai mici de 2 ani.

Diagnosticul enterocolitei stafilococice este mult mai complicat dat fiind faptul că:

- stafilococii sunt foarte răspândiţi în mediul extern;
- stafilococii se determină la copii sănătoşi în 1,9-26,4% din cazuri;
- paralel cu stafilococii, enterocolitele pot fi provocate de bacterii obligatoriu patogene – schigella, salmonela, escherichia coli. Deci numai izolarea stafilococilor în materiile fecale ale bolnavului nu va preciza diagnosticul etiologic, cu atât mai mult că stafilococii de origine intestinală nu diferă prea mult de alţi stafilococi, deşi sunt mai agresivi, toxigeni şi rezistenţi la antibiotice.

FORME CLINICE

I. Toxiinfecţii alimentare cu stafilococi.

II. Enterocolite stafilococice:

1) primare;
2) secundare:
   a) sindrom al septicemiei cu stafilococi;
   b) dismicrobismul intestinal.

TABLOUL CLINIC

Toxiinfecţia alimentară cu stafilococi

Prezintă o gastroenterită acută cu incubaţie scurtă (3-6 ore) şi fenomene toxice grave. Apare mai frecvent la copii mai mari de un an, la elevi.

Debutul bolii este brusc, apar dureri lancinante în epigastru, vome repetate abundente, diaree apoasă. Temperatura corpului creşte brusc sau treptat, atingând 39-40°C. Apare neurotoxicoza: convulsii, prostrare, sopor, cianoză, acrocianoză. Zgomotele cordului sunt asurzite, pulsul frecvent, slab, hipotensiune arterială sau stare de colaps. Uneori apare erupţie hemoragică. Scaunele devin frecvente, lichide, apoase, cu mucozităţi şi mult mai rar cu sânge.

Tratamentul urgent administrat favorizează rapid starea bolnavului, stopând vomele, febra şi intoxicaţia după 2-3 zile. Scaunul va deveni normal numai după 7-10 zile. Complicaţii apar rar.

Diagnostic. Se iau în considerare:

1) Tabloul clinic al unei gastroenterite acute, uneori severe.
2) Progresarea rapidă a intoxicaţiei şi a deshidratării.
3) Gravitatea deosebită.
4) Eficacitatea terapiei precoce.
5) Datele epidemiologice.

Enterocolita stafilococică primară

E caracteristică, în fond, pentru sugarii mai mici de 6 luni (73,5%), slăbiţi de alte boli. Factorii care ţin de macroorganism sunt:

– vârsta (sugarii sunt extrem de receptivi);
– scăderea rezistenţei generale (denutriţie, rahitism, avitaminoză, alimentaţia artificială, boli ale sângelui, iradierea la soare, tratamentul îndelungat cu corticosteroizi, maladiile virale repetate (viroze respiratorii, rujeolă), stări alergice, imunodeficienţa).

Enterocolita stafilococică primară prezintă tablouri clinice variate de enterocolită obişnuită. Debut lent, subfebrilitate, vomă sau regurgitaţie, scaune nedigerate cu mucus, rareori cu striuri de sânge. Scăderea ponderală se înregistrează rar. Deseori evoluează lent, subacut, scaunul se normalizează numai la a 3-a – a 4-a săptămână de boală, în unele cazuri mai târziu. Bacteriemia se menţine un timp îndelungat, din materiile fecale se izolează stafilococi.

Enterocolita stafilococică secundară în septicemie

Apare în infecţia stafilococică generalizată cu multiple focare puroioase. Se întâlneşte în aproximativ 20% din cazuri.

Diareea apare în procesul bolii. Are o evoluţie lentă, îndelungată, ondulantă (uneori luni intregi) şi dispare odată cu tratamentul altor focare de infecţie. Este una din cele mai grave forme ale infecţiei intestinale stafilococice la sugari.

TABLOUL MORFOPATOLOGIC indică: lezarea ulceroasă a intestinului (enterocolita ulceroasă sau ulcero-necrotică). Sunt posibile complicaţii: perforaţia intestinală şi peritonita.

Dismicrobismul stafilococic.

Această complicaţie destul de frecventă a terapiei antimicrobiene poate varia de la aspecte uşoare de dismicrobism fără manifestări clinice la tabloul clinic grav de enterocolită membranoasă. Apare în a 3-a – a 6-a zi a tratamentului cu antibiotice şi se manifestă prin: febră nu prea înaltă, vomitări, diaree, paliditate, astenie, anorexie, sete, scădere ponderală, imunodepresie. **Examenul bacteriologic** confirmă suprimarea sau dispariţia completă a florei normale intestinale şi înlocuirea acesteia cu stafilococul enterotoxic. În cazuri grave de dismicrobism intestinal decompensat, apare enterocolita pseudomembranoasă, însoţită de o intoxicare gravă. Prognosticul este rezervat.

Diagnosticul BDA cu stafilococi:

1. Examenul bacteriologic al materiilor fecale la stafilococ (frecvenţă – 2-3 ori). Aprecierea toxicităţii lui şi sensibilităţii la antibiotice. Are importanţă

izolarea stafilococului în cantităţi mari şi în variate probe de scaune, în masele vomitive, spălăturile gastrice, sânge, puroi (din focarele puroioase în caz de septicemie), lichidul cefalorahidian, spută etc.

2. Examenul serologic (reacţia de aglutinare cu stafilococul izolat (autocultura) sau reacţia de aglutinare cu tulpina de stafilococ de muzeu)

3. Bolnavii se supun examenelor bacteriologic şi serologic, în scopul excluderii shigelozei, salmonelozei, escherichiozei.

DIAREEA ACUTĂ CU ENTEROBACTERII CONDIŢIONAT PATOGENE (CIM-10:A04.8)

Rolul patogenic al germenilor din familia Enterobacteriaceae, şi anume a celor condiţionat patogeni (Klebsiella, Proteus etc.) gram-negativi în apariţia BDA, a devenit mai bine cunoscut abia în ultimele decenii.

Conform capacităţilor biochimice, germenii din această familie au mult comun. De exemplu, germenii patogeni şi cei condiţionat patogeni: Citrobacter şi Salmonella, Hafnia şi Shigella, Klebsiella, Enterobacter şi Escherichia, Salmonella şi Shigella. Asemănarea lor în unele cazuri provoacă erori de diagnostic.

Germenii condiţionat patogeni au devenit mai bine cunoscuţi în etiologia bacteriemiilor şi septicemiilor, otitelor, infecţiilor urinare şi şocului toxiinfecţios. Klebsiella se prezintă şi sub variate aspecte clinice din partea aparatului respirator (pneumonie severă, bronşită), prin meningită etc., apărând uneori ca infecţie nosocomială.

Rolul germenilor condiţionat patogeni în apariţia BDA a fost apreciat de următoarele momente:

a) izolarea germenilor condiţionat patogeni din materiile fecale la pacienţi cu BDA în 40% din cazuri, iar la copiii sănătoşi numai în 7-8% din cazuri;
b) izolarea germenilor condiţionat patogeni din materiile fecale ale pacienţilor în caz de îmbolnăviri în grup, izbucniri de toxiinfecţii alimentare, colonizarea masivă a intestinului cu unul şi acelaşi germen din cei condiţionat patogeni;
c) apariţia acestor germeni în perioada acută a bolii şi dispariţia lor în convalescenţă;
d) apariţia anticorpilor specifici în titre mari şi creşterea lor pe parcursul bolii.

EPIDEMIOLOGIE. Rezervorul de infecţie al BDA cu ECP se consideră:

- omul bolnav (ECP au fost izolate din tubul digestiv, căile respiratorii, căile urinare);
- animalele în klebsieloză (ECP sunt prezente în produse lactate etc.).

Modul de transmitere:

1) prin contact direct şi indirect pe cale fecal-orală;

2) prin apă şi alimente contaminate, mai ales lapte, produse lactate (Klebsiella dispune de o rezistenţă la temperaturi minime în frigider).

ECP pot fi izolate din apă, de pe diferite obiecte şi instrumente de spital (catetere, aparate de respiraţie mecanică, chiar şi din soluţii injectabile contaminate);

3) pe cale parenterală (excepţional). A fost descrisă o erupţie de klebsieloză declanşată la nou-născuţi în maternitate. Variate forme clinice ale bolii – septicemie, meningită, enterită, gastroenterită – au afectat nou-născuţii. Au fost înregistrate şi cazuri letale. Secţiile de reanimare şi terapie intensivă şi cele pentru nou-născuţi treptat se pot transforma în sedii ale epidemiilor de klebsieloză.

Utilizarea neraţională a antibioticelor a sporit importanţa patologiei infecţioase cu germeni gram-negativi (rezistenţi la antibiotice). Enterobacteriile condiţionat patogene au devenit un factor mai frecvent şi în infecţiile nosocomiale.

PATOGENIE. Germenii condiţionat patogeni sunt permanent prezenţi în intestinele omului sănătos şi în condiţii normale nu provoacă un proces patologic. Condiţiile favorabile pentru activizarea lor (apariţia bolii) includ: starea de rezistenţă scăzută la copii mici, prematuri, copii cu anemie, rahitism şi în tratamentul cu antibiotice abuziv.

Efectul patologic al enterobacteriilor condiţionat patogene în organism se manifestă în mod variat:

a) boala diareică acută (gastroenterită, enterocolită, enterită). Unele din ele, de exemplu, toxiinfecţia alimentară are incubaţia scurtă (2-3 ore). Cu atât mai mult că aceste cazuri sunt în strânsă corelare cu consumarea de către bolnav a unor produse alimentare potenţial contaminate. Diagnosticul va fi asigurat prin izolarea de ECP din alimente, spălături gastrice, mase vomitive, fecale, sânge, urină;

b) septicemie, septicopiemie (la copii de vârstă fragedă);

c) dismicrobism intestinal.

TABLOUL CLINIC. Infecţiile cu ECP pot realiza variate îmbolnăviri, însă sindromul gastrointestinal provocat de ele nu se va deosebi. Astfel, diferenţierea clinică a acestor boli nu este posibilă.

DIAGNOSTICUL se bazează pe:

1. Tabloul clinic cu manifestări gastrointestinale (enterită, gastroenterită, enterocolită).

2. Date epidemiologice: contactul cu bolnavii asemănători la domiciliu, în instituţii medicale, în colectivităţi; contagiozitatea bolnavului pentru cei din jur; îmbolnăvirea unui grup de copii care au consumat aceleaşi alimente, nerespectarea regulilor de păstrare a alimentelor uşor alterabile (lapte, produse lactate, carne, ouă etc.).

3. Izolarea de ECP în cantităţi mari (peste 10^5/1 g materii fecale)) din masele fecale în lipsa germenilor obligatoriu patogeni (schigella, salmonela, escherichia), în debut şi dispariţia lor spre sfârşitul bolii; izolarea de ECP din urină, sânge, focare purooioase.

4. Creşterea titrului de anticorpi specifici spre a 6-a – a 8-a zi a bolii şi apoi scăderea lor bruscă.

Diagnosticul dismicrobismului intestinal cu ECP se bazează pe:

1) izolarea de ECP din masele fecale pe parcursul tratamentului cu antibiotice şi spre sfârşitul lui;

2) manifestări de dismicrobism clinice şi paraclinice (scăderea numarului de tulpini de Esch. coli, de bifido- şi lactobacterii, apariţia escherichiilor hemolizante şi escherichiilor lactozonegative, a stafilococilor, bacililor sporulaţi);

3) agravarea lui prin urmarea antibioterapiei şi ameliorarea la acţiunea prebioticelor (bifidumbacterină, lactobacterină, linex, bactisubtil etc.).

Prognosticul BDA cu ECP este sever, mai ales în caz de septicemii, meningite, pneumonii, forme mixte. La agravarea acestor cazuri, de asemenea contribuie rezistenţa ECP la antibiotice.

DIAREI VIRALE. INFECŢIA ROTAVIRALĂ (CIM-10:A08.0)

Diareea determinată de viruşi a devenit în prezent o realitate şi reprezintă cea mai frecventă diaree infecţioasă la sugari şi copii mici. Faptul că viruşii provoacă gastroenterită s-a confirmat prin exemple în ultimii 20-30 de ani. Cei mai incriminaţi agenţi sunt rotaviruşii şi parvoviruşii. Un rol mai puţin însemnat le revine adenoviruşilor, enteroviruşilor, coronaviruşilor, astroviruşilor. Aceşti agenţi, în special rotaviruşii, s-au dovedit a fi foarte importanţi în etiologia bolii diareice infantile.

Conform experienţei din ultimii ani, se disting două forme clinico-epidemiologice ale gastroenteritelor virale:

a) prima formă este caracterizată epidemiologic prin apariţia sporadică şi uneori epidemică, afectând predominant sugarii şi copiii mici, iar clinic printr-o diraree severă cu deshidratare. Acest tip de gastroenterită virală este determinat îndeosebi de rotaviruşi;

b) a doua formă este caracterizată prin apariţia epidemică, afectând copii mici, precum şi elevi, adolescenţi (focare familiale şi în colectivităţi), iar clinic printr-o diaree explozivă cu durata de 1-2 zile însoţită de simptome generale (cefalee, stare de rău, mialgii) şi crampe abdominale. Mai poartă numele şi de diaree virală epidemică.

INFECŢIA ROTAVIRALĂ

Este foarte raspândită în întreaga lume. Rotaviruşii din familia Reovirideae au fost izolaţi în a. 1973, de cercetătorii australieni, în celulele mucoasei duodenale extrase prin biopsie de la copii cu gastroenterită acută nebacteriană. Prin aplicarea diferitor tehnici (reacţia de fixare a complementului, imunofluorescenţă, microscopia electronică imună etc.) s-au identificat minimum 4 serovariante faţă de care apar anticorpi specifici.

Epidemiologie. Rotaviruşii provoacă gastroenterite acute la sugari şi copii în vârstă de până la 3 ani, declanşând epidemii de diaree în secţiile de nou-născuţi şi creşe. Contagiozitatea este foarte mare. Majoritatea cazurilor sunt însă infecţii asimptomatice.

Excreţia de virus este maximă în a 3-a – a 4-a zi de boală şi încetează după a 8-a zi. Rotaviruşii se izolează mai ales în sezonul rece, declanşând epidemii de gastroenterite „de iarnă". Cazuri sporadice apar pe tot parcursul anului.

Rezervorul de infecţie îl constituie omul bolnav cu manifestări clinice, bolnavul cu forme subclinice şi purtătorii de virus. **Molipsirea** are loc prin contact direct sau indirect, pe cale fecal-orală, prin alimente şi apă contaminată, prin picături (nu se exclude).

Receptivitatea este generală. După 3 ani de viaţă, majoritatea copiilor devin imuni. Anticorpii trec de la mamă la copil prin placentă, de aceea copiii până la 2-3 luni sunt imuni. Un rol protector poate avea şi laptele matern.

Patogenie. Rotaviruşii se localizează în mucoasa intestinului subţire (duoden, jejun, porţiunea proximală a ileonului) şi determină lezarea celulelor epiteliale. Aceasta dereglează absorbţia intestinală.

Inflamaţia celulelor epiteliale intestinale determină scăderea nivelurilor de dizaharidaze (lactază, fosfatază alcalină, sucrază etc.), dereglarea transportului ileal de apă şi sodiu şi a transportului jejunal de sodiu stimulat de glucoză, diminuarea absorbţiei. Tulburările transportului de apă şi sodiu favorizează acumularea acestora în lumenul intestinal şi apariţia diareii şi deshidratării. Activitatea adenilatciclazei intestinale nu este modificată.

Tabloul clinic. Incubaţia durează 15 ore – 3-5 zile, uneori 7 zile.

Boala debutează sub aspect de gastroenterită acută, cu febră, vome frecvente urmate de diaree abundentă, apoasă şi deshidratare izotonă.

Scaunele sunt apoase, gălbui, uneori albicioase, spumoase, extrem de rar cu puţine mucozităţi, de 10-15 ori pe zi. Deshidratarea este moderată, iar în 10-20% din cazuri – severă. Uneori pot să apară erupţii cutanate maculopapuloase.

Simptomele catarale (hiperemie a mucoaselor faringiene, amigdalelor) apar în 1/4 din cazuri. Ficatul şi splina ramân nemodificate. Leucograma prezintă leucopenie cu limfocitoză.

Boala durează 7-9 zile. Evoluţia este, de regulă, favorabilă. Complicaţiile apar rar, s-au semnalat cazuri cu invaginaţie intestinală. Acutizările, recăderile sunt posibile. Cazurile letale sunt excepţionale.

Diagnosticul poate fi **argumentat** prin tabloul clinic caracteristic, datele epidemiologice (sezonul rece, contagiozitatea deosebit de mare, contactul cu bolnavi asemănători, excluderea infecţiilor intestinale bacteriene), prin examene virusologice, dacă efectuarea lor nu e problematică.

Diagnosticul poate fi **confirmat** prin examenele electronooptic şi virusologic, prin imunofluorescenţă, reacţii serologice (RHAI, RFC), examenul radioimun şi analiza imunoenzimatică, reacţia de coaglutinare etc. În cazuri sporadice, diagnosticarea infecţiei rotavirale nu este posibilă.

Pentru tratament sunt recomandate rehidratarea orală şi preparatele enzimatice.

CAMPILOBACTERIOZA (CIM-10:A04.5)

Campilobacterioza este o boală infecţioasă acută, produsă de C. jejuni şi C. coli, care se transmit pe cale digestivă şi se manifestă clinic prin gastroenterite sau enterocolite acute şi, mult mai rar, prin septicemii sau afecţiuni extraintestinale.

Primul caz de boală la om a fost descris de către R.Vinzent în 1947. În 1973 aceste bacterii au fost reunite în genul Campilobacter. Din 1977 s-a introdus un mediu selectiv pentru izolarea lor, ceea ce a permis confirmarea diagnosticului unei „noi boli" în cadrul bolii diareice acute.

ETIOLOGIE. Campilobacteriile fac parte din familia Spirillaceae ce cuprinde specii patogene pentru om şi animale şi specii nepatogene. Speciile patogene pentru om sunt: C. jejuni, C. coli, C. fetus, C. pylori, C. cinaedi şi C. fennelliae, boala diareică acută fiind produsă de două din ele: C.jejuni şi C. coli, care sunt gram-negative, flagelate, cu aspect de bastonaş încovoiat, necesită medii de cultură speciale şi produc enterotoxină-citotoxină. Sunt sensibile la căldură, congelare, substanţe dezinfectante. Pasteurizarea (t 82°C – 30 min.) este eficientă.

Conform datelor lui V. Rusu (Bucureşti), tulpinile de C. jejuni şi C.coli sunt foarte sensibile (100%) la cloramfenicol, aminoglicozide, acid nalidixic şi furazolidonă, sensibile la eritromicină, ampicilină, tetraciclină, lincomicină şi rezistente la penicilină, cefalosporine, cotrimoxazol, rifampicină. S-a constatat că campilobacteriile sunt responsabile de un procent important al cazurilor de boală diareică acută.

EPIDEMIOLOGIE. Campilobacterioza este o antropozoonoză, rezervorul de infecţie al căreia sunt animalele domestice şi sălbatice (păsări, porcine, ovine, rozătoare, găini, pisici). Omul bolnav, convalescent sau purtător sănătos, constituie **sursa de infecţie**.

Modul de transmitere este fecal-oral, prin utilizarea de alimente sau apă contaminate. Transmiterea interumană este posibilă. **Receptivitatea** este generală, cei mai afectaţi fiind copiii în vârstă de până la 2 ani (70%) imunodeprimaţi.

Cazurile sporadice se înregistrează vara şi toamna. Sunt posibile şi erupţii epidemice. Campilobacterioza se întâlneşte sub formă de mixt-infecţie (8-9%) şi boală nosocomială în maternităţi, secţii pentru copii mici.

PATOGENIE. Poarta de intrare este tubul digestiv. Colonizarea şi procesul inflamator se produce pe tot parcursul intestinului (enterocolită), realizând o diaree invazivă cu scaune ce conţin sânge. Histopatologic se determină enterocolită exsudativă, edematoasă, difuză cu abcese în cripte, necroze, hemoragii, ulceraţii (colită ulceroasă). C.jejuni şi C.coli rareori depăşesc bariera intestinală prin invazia ganglionilor limfatici mezenterici şi bacteriemie.

TABLOUL CLINIC. Campilobacterioza cel mai frecvent se manifestă prin enterocolită acută. Incubaţia durează 2-5 zile (maximum 10 zile). Boala începe cu febră, frisoane, cefalee, mialgie, artralgie. Aceasta e ***perioada prodromală*** care durează de la câteva ore până la 1-2 zile. În ***perioada de stare*** apar

dureri abdominale, febra atinge 39-40°C, scaunele devin apoase, abundente, cu mucus şi sânge, foarte frecvente. În 1/3 din cazuri se observă vome repetate (2-3 ori/zi). La sugari apar semne de deshidratare. Uneori boala evoluează cu subfebrilitate sau temperatură normală. Perioada de stare durează 2-10 zile, apoi bolnavul intră în ***convalescenţă,*** în care mai persistă durerile abdominale şi o astenie uşoară.

La copii mari, campilobacterioza evoluează sub formă de toxiinfecţie cu debut acut, febră, vome repetate, intoxicaţie, tulburări hemodinamice, dureri acute abdominale periombilicale şi în zona iliacă dreaptă, scaune enteritice, mai rar enterocolitice.

La 1/3 din copiii mari, boala se caracterizează prin febră moderată, semne de intoxicaţie slabe, dar cu dureri abdominale puternice şi scaune frecvente (aproximativ de 20 ori/zi), apoase cu mucus şi sânge. În cazuri grave se înregistrează şi simptome extraintestinale: hepatită (19,6%), dispancreatism, erupţii cutanate (3%) etc. Uneori singura manifestare clinică a campilobacteriozei este febra.

EVOLUŢIE. Există 3 forme de campilobacterioză: uşoară, medie şi gravă. Criteriile principale de gravitate sunt: gradul manifestărilor intestinale şi prezenţa simptomelor extraintestinale.

Durata bolii, de regulă, nu depăşeşte 7 zile. Temperatura se normalizează în a 2-a zi a bolii, scaunele – în a 3-a – a 4-a zi sau după 2-3 săptămâni. Sunt posibile recidive în a 10-a – a 15-a zi a bolii, precum şi forme cronice.

COMPLICAŢIILE (manifestări alergice – artrită reactivă, erupţii cutanate, meningită, meningoencefalită, invaginaţie intestinală, apendicită acută, peritonită) sunt rare.

DIAGNOSTIC. Manifestările clinice ale infecţiei cu C.jejuni şi C.coli nu sunt specifice, diagnosticul bazându-se pe izolarea campilobacteriilor din materiile fecale. Reacţiile serologice (reacţiile de hemaglutinare indirectă, de fixare a complementului şi imunofluorescenţă sunt utilizate rar).

Diagnosticul diferenţial se face cu: maladiile acute abdominale (apendicita acută, invaginaţia intestinală), shigeloza, boala Crohn.

PROGNOSTICUL este frecvent favorabil, întrucât formele extraintestinale (cu posibil sfârşit letal) nu se întâlnesc.

TRATAMENTUL în formele uşoare şi medii nu necesită utilizarea antibioticelor şi se face conform regulilor generale de tratament al bolilor diareice acute (dietă, reechilibrare hidroelectrolitică, uneori spasmolitice). În formele severe sau persistente se apelează la tratament antimicrobian, luând în considerare sensibilitatea campilobacteriilor la antibiotice.

PROFILAXIA se bazează pe cunoaşterea rezervorului de infecţie animal şi întreruperea transmiterii la om, precum şi de la om la om, îndeosebi în colectivităţi şi secţii de spital pentru copii, maternităţi.

INFECŢII GASTROINTESTINALE MIXTE

Au fost constatate astfel de combinări:

1) salmoneloză + shigeloză;
2) salmoneloză + infecţie stafilococică;
3) salmoneloză + shigeloză + escherichioză;
4) escherichioză + infecţie stafilococică;
5) salmoneloză + rotavirioză etc.

Diagnosticul acestor infecţii mixte necesită eforturi mari: un examen de laborator virusologic, bacteriologic şi serologic detaliat.

Izolarea unui grup de germeni din masele fecale de la bolnav nu e suficientă pentru determinarea diagnosticului etiologic. Creşterea titrului anticorpilor specifici pentru fiecare din germenii izolaţi va favoriza diagnosticul confirmat.

Infecţiile intestinale mixte sunt frecvente la nou-născuţi, prematuri, copii mici slăbiţi de alte boli şi se evidenţiază prin evoluţia lor mai severă, comparativ cu monoinfecţia. Sunt mai pronunţate atât manifestările de intoxicaţie, cât şi cele gastrointestinale. Frecvent are loc generalizarea infecţei – septicemia. Sunt mai frecvente variate complicaţii. Mixt-infecţiile au de asemenea o evoluţie trenantă cu recăderi. Morfologic, ele se caracterizează printr-un proces ulceros al mucoasei tractului digestiv. Mortalitatea în formele mixte este cu mult mai înaltă decât în infecţiile intestinale separate şi se află între 4 şi 6,6%.

PROFILAXIA infecţiilor intestinale mixte se bazează pe izolarea strictă a bolnavilor în secţiile de boli gastrointestinale, pe toate măsurile preconizate în profilaxia infecţiilor nosocomiale.

TRATAMENTUL BOLILOR INFECŢIOASE GASTROINTESTINALE LA COPII

Tratamentul bolilor infecţioase gastrointestinale la copii este complex şi individualizat conform etiologiei bolii, formei clinice şi vârstei copilului. Se efectuează la domiciliu şi în staţionar, în condiţii de izolare şi dezinfecţie continuă şi terminală.

Indicaţiile de spitalizare sunt:

- diareea acută cu semne de deshidratare severă;
- diareea sangvinolentă;
- diareea persistentă cu semne de deshidratare la copii în vârstă de până la 6 luni;
- diareea acută sau persistentă la copii cu tulburări de nutriţie severe;
- formele generalizate (septice);
- holera.

Pericolul principal al bolilor diareice la copiii mici constă în faptul că acestea pot conduce la deces sau tulburări de nutriţie. Cauzele deceselor pot fi:

- deshidratarea severă;
- bolile diareice severe cu hemocolită;

– formele generalizate (septice);
– denutriţia şi imunodeficienţa secundară.

Sindromul de deshidratare acută este un sindrom fiziopatologic, determinat de pierderea bruscă a unei cantităţi de apă şi electroliţi (sodiu, clor, potasiu, hidrocarbonat) care conduce la un dezechilibru hidroelectrolitic şi acido-bazic. Deshidratarea apare în cazul în care aceste pierderi nu au fost imediat restituite prin administrarea de lichide timpurie.

Componentele principale ale tratamentului BDA sunt:
– prevenirea deshidratării;
– tratamentul eficient şi rapid al deshidratării în cazul apariţiei semnelor clinice respective;
– continuarea alimentării pacientului;
– terapia cu antibiotice conform indicaţiilor speciale.

Prevenirea deshidratării se face la apariţia scaunelor diareice prin administrarea de lichide peroral: lichide în baza produselor alimentare sărate după gust, ceaiuri, apă fiartă, soluţie pentru rehidratare orală (SRO), în cantităţi mai mari, ca de obicei, fracţionat.

Există 3 reguli de tratament al diareii la domiciliu:
1) administrarea lichidelor în cantităţi mai mari ca de obicei;
2) continuarea alimentării copilului;
3) apelarea la asistenţă medicală, dacă starea copilului nu se ameliorează în decursul a două zile sau în cazul apariţiei următoarelor simptome:
– scaune lichide frecvente,
– vome repetate,
– sete pronunţată,
– febră,
– refuz de hrană şi băutură,
– scaune cu sânge.

Cantitatea de soluţie pentru rehidratare orală, administrată copilului cu diaree acută în scop de prevenire a deshidratării este de: 50-100 ml pentru copilul în vârstă de până la 2 ani, 100-200 ml pentru copilul de 2-10 ani, după fiecare scaun lichid. Copiii mai mari de 10 ani şi adulţii pot consuma după dorinţă lichide (planul A de tratament, recomandările OMS). Lichidul se administrează câte 1-2 linguriţe la fiecare 1-2 minute sau din ceaşcă prin înghiţituri.

TERAPIA DE REHIDRATARE

În cazul apariţiei semnelor de deshidratare (excitabilitate, sete, ochi înfundaţi, mucoasele bucale uscate, plica cutanată revine încet la poziţia iniţială), cea mai bună metodă de tratament o constituie terapia de rehidratare orală cu soluţie de SRO, care s-a dovedit a fi eficientă în 95% din cazuri (planul B de tratament recomandat de OMS). Tratamentul este realizat în punctele de rehidratare orală în instituţii medicale, în staţionare de zi sau la domiciliu. Cantitatea aproximativă de soluţie SRO pentru administrarea în primele 4 ore este prezentată în *tabelul 10.*

Tabelul 10

Planul B: Tratamentul deshidratării moderate cu ajutorul SRO (CIMC, OMS). Determinarea cantității de SRO care trebuie administrată în 4 ore

Vârsta	<4 luni	4-12 luni	12 luni-2 ani	2-5 ani
Masa corpului	<6 kg	6<10 kg	10-12 kg	12-19 kg
SRO, ml	200-400	400-700	700-900	900-1400

Notă: Utilizați vârsta copilului doar atunci, când nu este cunoscută greutatea lui. Cantitatea aproximativă de SRO (în ml) mai poate fi calculată prin înmulțirea greutății copilului (kg) la 75.

- ✓ Dacă copilul dorește să bea mai multă SRO decât este indicat în tabel, dați-i.
- ✓ Copiilor mai mici de 6 luni, care nu se află la alimentație naturală, dați-le 100-200 ml de apă curată pentru aceeași perioadă de timp (4 ore).

După 4 ore, lucrătorul medical apreciază starea bolnavului și alege planul de tratament corespunzător. În caz de dispariție a semnelor de deshidratare, se trece la planul de tratament A, ce va continua până la stoparea diareii. Dacă semnele de deshidratare persistă, tratamentul conform planului B se repetă în următoarele 4 ore. Iar dacă au apărut semne de deshidratare severă (apatie, inconștiență, ochi foarte înfundați, refuz de hrană și lichide, plica cutanată revine la poziția inițială foarte încet), copilul trebuie urgent spitalizat pentru terapia de rehidratare perfuzională (planul C de tratament, OMS). Se aplică perfuzii intravenoase cu soluție Ringer lactat (în lipsa lui – soluție salină izotonică), soluție de glucoză de 5-10% în raport 1:1 sau 2:1. Volumul total de soluții, conținând sodiu, nu trebuie să depășească 100 ml/kg/24 de ore. În soluția de glucoză se dizolvă clorură de potasiu de 4% sau 7,5% (2-3 mmol/kg/24 de ore), încât concentrația ei finală să nu depășească 1%. Această soluție se administrează fracționat (în 2-3 porțiuni), cu un ritm scăzut și numai în caz de diureză orară adecvată.

În caz de hipopotasemie pronunțată (vome repetate, diaree apoasă, meteorism pronunțat, hipotonie musculară, hiporeflexie, modificări de ECG ș.a.), se recurge la administrarea preparatelor de potasiu conform datelor ionogramei serice.

Cantitatea de lichide pentru terapia perfuzională (Rec.OMS) este prezentată în *tabelul 11*.

Tabelul 11

Cantitatea de lichide pentru terapia perfuzională în deshidratarea severă (Rec.OMS)

Vârstă/Doză	Inițial 30 ml/kg	Apoi 70 ml/kg
Copil în vârstă până la 12 luni	1 oră*	5 ore
Copil mai mare de 12 luni	30 min.*	2,5 ore

*Dacă după doza inițială pulsul radial este slab sau nu se determină, acestea se repetă în următoarele o oră sau 30 min. respectiv și numai apoi se trece la doza de 70 ml/kg/5 ore la sugar și 70 ml/kg/2,5 oră la copil mai mare de un an.

Pe parcursul terapiei perfuzionale, îndată ce copilul poate bea (de obicei, peste 2-3 ore), i se administrează soluţie SRO peroral în doză de 5 ml/kg/oră. După 3-6 ore, se apreciază starea bolnavului şi se alege planul de tratament potrivit.

Deci rehidratarea organismului poate fi realizată pe două căi: perorală şi perfuzională endovenoasă. Rehidratarea pe cale orală este mai avantajoasă, ieftină şi se aplică la domiciliu de către mame. Însă rehidratarea orală nu este eficientă şi nu se indică în caz de:

- scaune voluminoase (>15 ml/kg/oră), când copiii nu sunt în stare să bea o cantitate adecvată de lichide;
- vomă incoercibilă sau repetată (de 3 ori pe oră sau mai mult);
- deshidratare severă (pierderi > 10% scădere ponderală);
- şoc toxiinfecţios;
- ileus paralitic (pareză intestinală);
- copilul refuză să bea sau nu poate bea;
- SRO este preparată sau/şi administrată incorect.

Alimentaţia. Bolile infecţioase gastrointestinale cu diaree acută sau persistentă la copii mai mici de 2 ani provoacă tulburări de nutriţie sau le agravează pe cele prezente anterior, deoarece:

- organismul pierde substanţe nutritive;
- substanţele nutritive sunt folosite în mare pentru regenerarea ţesuturilor lezate şi mai puţin pentru creşterea copilului;
- copilul nu are poftă de mâncare;
- mamele încetează nemotivat alimentarea copilului.

Pentru preîntâmpinarea tulburărilor de nutriţie, este necesar de a continua alimentarea mai frecventă a copilului pe parcursul diareii (o dată în plus în cantităţi tolerabile). În cazuri grave, se recomandă a trece la alimentare îndată ce copilul va putea sa mănânce. Copiii alimentaţi la sân trebuie hrăniţi mai des. Cei alimentaţi artificial e necesar să primească preparate adaptate: NAN 1, 2, acidolact, NAN fără lactoză, Nestogen, NAN HA, în caz de malabsorbţie – Alfare. Copiii mai mari de 6 luni vor primi suplimentul potrivit (legume, carne, peşte), adăugând în hrană ulei vegetal. Raţia copiilor trebuie să includă mere, banane, sucuri proaspete (sursă de potasiu). Copilul va fi hrănit pe zi o dată în plus încă două săptămâni după vindecare în diareea acută şi o lună în diareea persistentă. Pentru copiii mai mari e recomandabilă dieta nr.4, se evită dulciurile, sosurile, alimentele bogate în celuloză, condimentele.

TERAPIA ANTIBACTERIANĂ. Terapia cu antibiotice în bolile infecţioase la copii a realizat o scădere considerabilă a letalităţii.

Antibioticele mulţi ani în şir se utilizau în tratamentul shigelozei, salmonelozei etc., indiferent de severitatea bolii şi mecanismul diareii. Studiile speciale din ultimii ani au demonstrat că antibioticele în infecţiile intestinale acute nu micşorează durata bolii, nu influenţează eliberarea rapidă a organismului de microbi; se remarcă o sporire a rezistenţei enterobacteriilor la antibiotice şi a frecvenţei dismicrobismului intestinal. Din aceste considerente au fost revăzute indicaţiile pentru terapia cu antibiotice, mai ales la copii de vârstă fragedă.

Terapia cu antibiotice este indicată în:

- shigeloză şi alte BDA în cazul scaunelor cu sânge;
- în salmoneloză, klebsieloză şi alte infecţii intestinale acute forme generalizate (septice) la nou-născuţi şi sugari;
- în campilobacterioză;
- în holeră;
- în infecţiile intestinale acute asociate cu alte infecţii bacteriene (meningite, pneumonii etc.).

Antibioticele de elecţie în shigeloză şi alte diarei sangvinolente sunt: ampicilina, amoxicilina, gentamicina, cloramfenicolul, precum şi co-trimoxazolul, nitrofuranele: furazolidona, enterofurilul, nifuroxazidul, ercefurilul se administrează în doze de vârstă 5 zile. De regulă, tratamentul iniţial se face cu co-trimoxazol sau furazolidonă (nifuroxazid) peroral. Dacă după două zile mai persistă sânge în scaune, se administrează un antibiotic peroral (de preferinţă conform antibiogramei) pentru următoarele 5 zile. Persistenţa scaunelor sangvinolente ulterior impune un examen special la amibiază şi giardiază şi în tratamentul ulterior cu metronidazol. În formele septice ale salmonelozei, klebsielozei etc. nou-născuţilor şi sugarilor li se administrează antibiotice i.m. şi i.v. Sunt utilizate asocieri: cefalosporine şi aminoglicozide, ampicilină şi cloramfenicol. Per os se administrează co-trimoxazol sau nifuroxazid. Durata antibioterapiei în formele septice poate fi 8-10 zile, în cure repetate, luând în considerare sensibilitatea agentului cauzal la antibiotice.

În campilobacterioză, antibioticele de elecţie sunt: eritromicina, cloramfenicolul, gentamicina (doze de vârstă, 8-10 zile). Pot fi folosite furazolidona, ampicilina.

În cazul infecţiilor intestinale acute asociate cu pneumonia, meningita sau alte boli, se selectează antibioticele care pot acoperi fiecare din aceste infecţii.

Copiilor cu dereglări de digestie şi malabsorbţie se indică preparate enzimatice: kreon, mezim-forte, pancreatină etc. Fermenţii pot fi indicaţi din ziua a 2-a – a 3-a a bolii.

În infecţiile intestinale acute, însoţite de febră mare (39°C şi mai mult), copiilor mai mari de două luni li se administrează antipiretice (paracetamol etc.). Copiii în vârstă de până la două luni cu febră (38°C şi mai mare) se spitalizează.

Nu se recomandă: cărbune activat, smecta, antidiareice (imodium, loperamid), neomicină (neurotoxicitate), antivomitive, spasmolitice.

Tratamentul complicaţiilor

În infecţiile intestinale acute la sugari, tratate cu antibiotice, deseori diareea devine persistentă, motivul fiind declanşarea dismicrobismului intestinal.

Tratamentul dismicrobismului intestinal include: probiotice (bifidumbacterină, lactobacterină, bactisubtil, linex etc.), multivitamine, enzimoterapie, fitoterapie. În cazul dismicrobismului intestinal decompensat – antibiotice, în funcţie de rezultatul antibiogramei, şi imunoterapie.

O complicaţie care apare frecvent în salmoneloza severă la sugari (de regulă cu tulpini de spital), fiind observată şi în shigeloza cu Sh.Flexner la sugari, este **sindromul toxicodistrofic** (după N.V.Vorotânţeva). Acest sindrom include următoarele stări:

- subnutriţie, denutriţie,
- deshidratare,
- anemie,
- enzimopatie secundară,
- dismicrobism intestinal,
- imunodeficienţă secundară.

Unele din aceste stări posibil anticipau infecţia intestinală acută.

Sindromul toxicodistrofic se manifestă clinic prin:

- anorexie,
- vomă persistentă,
- adinamie,
- hipotonie musculară,
- hiporeflexie,
- scădere ponderală progresivă,
- scaune frecvente (6-8 ori pe zi), lichide sau moi, nedigerate, de culoare galbenă, uneori verzuie cu mucus (poate fi şi sânge),
- flatulenţă,
- subfebrilitate,
- hepato-, splenomegalie moderată.

Date paraclinice:

a) leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH accelerată,
b) acidoză metabolică moderată (BE -8-11),
c) alcaloză respiratorie compensată (pCO_2 – 26-30, pH -7,3-7,36),
d) hipopotasemie (K < 5,5 mmol/l),
e) hipoproteinemie, disproteinemie.

Conduita corectă în acest caz include:

1. Corectarea tulburărilor metabolice şi a deshidratării în 2-3 zile (soluţiile ce conţin sodiu constituie 40% din volumul total de lichide administrate i.v.).
2. Imunoterapia (crioplasmă, sau plasmă nativă 15- 20 ml/kg, imunoglobulină de uz intravenos – 3-4 ml/kg – 1-3 ori).
3. Corectarea anemiei (masă eritrocitară).
4. Alimentaţia parenterală (sol. de glucoză 20%, Aminoacizi – 8-10 ml/kg, vitamina C, heparină – 50 U la 1 gram de lipide), preparate de potasiu. Numărul de calorii îl depăşeşte cu 15% pe cel al copilului sănătos de aceeaşi vârstă. Durata alimentaţiei parenterale este de 2-3 zile.
5. Enzimoterapia (mezim forte, kreon, abomină etc.).
6. Probiotice.
7. Terapia cu antibiotice în cazul dismicrobismului intestinal decompensat, în infecţii asociate, în septicemie şi în scopul profilaxiei suprainfecţiilor. Aceşti copii vor fi trataţi în spital în condiţii de izolare corectă şi dezinfecţie curentă în salon.

În perioada de convalescenţă, unii pacienţi continuă să elimine enterobacterii, uneori un timp îndelungat (o lună şi mai mult). Aceasta s-a observat în salmoneloză şi shigeloză la sugari, în shigeloza cu Sh. sonnei la copii mai mari de 1 an. Scaunele pot fi diareice sau normale. Acestor copii li se indică bacteriofagi specifici (bacteriofag coli-proteic, klebsielos, salmonelos, intestibacteriofag etc.).

În convalescenţă, după shigeloză sau salmoneloză cu hemocolită, sunt indicate pentru reparaţia mucoasei intestinale cleistere medicamentoase.

Întrucât infecţiile intestinale acute la etapa actuală la copii mai mari de 1 an evoluează frecvent în forme uşoare şi medii, tratamentul este minimal: rehidratarea orală cu SRO şi alte lichide preparate în condiţii casnice, uneori co-trimoxazol şi nitrofurane (nifuroxazid şi a.) timp de 5 zile.

În cazul toxiinfecţiei alimentare cu enterobacterii patogene şi condiţionat patogene, iniţial se efectuează lavajul gastric.

ENTEROCOLITA ACUTĂ CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CLOSTRIDIOZA DIFFICILE) (CIM-10:A04.7)

DEFINIŢIE. Enterocolita acută cu Clostridium difficile este o inflamaţie severă a mucoasei intestinului gros, însoţită de distrugerea epiteliociţilor, ce se instalează în procesul de tratament cu antibiotice. Se mai numeşte diaree postantibiotică.

ISTORIC. Clostridium difficile (CD) a fost izolat pentu prima dată în 1935 din fecalele unui nou-născut. S-a demonstrat a fi factor etiologic în colite şi enterocolite în aa. '70. În ultimii ani ai secolului XX, s-a stabilit că CD este agentul cauzal al colitelor şi enterocolitelor pseudomembranoase în 90-100% din cazuri.

ETIOLOGIE. C. difficile este un bacil gram-pozitiv, anaerob, sporulat, care se găseşte în flora intestinală la 3-5% din populaţie, inclusiv la nou-născuţi şi sugari (2-10%). CD produce enterotoxină (toxina A) şi citotoxină (toxina B), care sunt responsabile de apariţia inflamaţiei, leziunilor intestinale şi secreţiei de lichide. CD este sensibil la acţiunea metronidazolului şi a vancomicinei, la fel şi a unor dezinfectante. În forme de spori, CD rezistă în medie 110-180 de zile, iar în intestin – la concentraţii maxime de ampicilină, cefalosporine, clindamicină etc.

EPIDEMIOLOGIE. Clostridioza difficile apare sporadic, dar şi în grup la copii spitalizaţi (infecţie nosocomială).

Sursă de infecţie: bolnavii cu enterocolită şi purtătorii sănătoşi de CD.

Transmiterea se face prin contact cu suprafeţele sau obiectele contaminate şi mâinile murdare ale personalului de îngrijire.

Clostridioza difficile se întâlneşte la toate vârstele, dar mai frecvent la nou-născuţi şi copii de vârstă fragedă, la care se termină letal în 40-50% din cazuri.

PATOGENIE. Mai frecvent, clostridioza difficile se declanşează la pacienţii care au consumat ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, mai rar macrolide, fluorchinolone, rifampicină. Riscul creşte în caz de imunosupresie.

Clostridioza difficile survine în urma multiplicării masive a CD, în caz de diminuare a florei intestinale normale sau prin infectarea exogenă.

Colonizarea intestinală cu tulpini toxigene de CD în peste 20% din cazuri nu se realizează cu manifestări clinice, persoanele devenind purtători de CD.

Manifestările clinice apar nu numai în cursul antibioterapiei sau după suspendarea ei, dar şi după 1-2 luni, devenind boală cronică.

MORFOPATOLOGIE. Enterocolita acută cu CD este o inflamaţie severă a mucoasei intestinului gros, însoţită de distrugerea epiteliocitelor şi formarea de placarde exsudative alb-gălbui sau pseudomembrane ataşate de mucoasa inflamată, dar care macroscopic pot lipsi şi atunci modificările se evidenţiază numai microscopic prin biopsie.

În cazuri rare, apare inflamaţie ulceronecrotică cu risc de perforaţie intestinală şi peritonită.

TABLOUL CLINIC. Se disting două forme clinice:

- colită pseudomembranoasă;
- enterită.

Colita pseudomembranoasă se declanşează după 7-10 zile de antibioterapie.

Debutul este brusc, cu febră, vome (regurgitări) repetate, dureri abdominale, diaree, flatulenţă. Copilul refuză hrana. Scaunele devin apoase, prost digerate, cu mucus, adeseori cu sânge. În formele grave, la nou-născuţi se atestă diaree profuză, deshidratare, tulburări hemodinamice, colaps, hiperleucocitoză, hipoproteinemie. Formarea de ulcere riscă perforaţia intestinului şi peritonita.

Enterita cu C. difficile postantibiotică evoluează ca o formă mai uşoară a bolii, manifestându-se după 1-4 (9) zile de la iniţierea antibioterapiei, cu diaree apoasă, fetidă, cu colici abdominale moderate intermitente, subfebrilitate. Diareea este secretorie autolimitantă.

DIAGNOSTIC. Date anamnestice: tratament cu antibiotice.

Date clinice: febră, dureri abdominale difuze, diaree apoasă profuză, uneori cu sânge.

Date de laborator:

- izolarea C. difficile prin coprocultură şi precizarea cantitativă pe gram de fecale (10^4-10^6/g);
- Evidenţierea toxinelor bacteriene („standard de aur") în materiile fecale ale pacienţilor (prin AIE şi RPL);

Colonoscopie: placarde exsudative alb-gălbui sau pseudomembrane pe mucoasa colonului inflamat. În lipsa lor, examenul histologic poate fi decisiv.

Tomografia computerizată pentru precizarea localizării leziunilor.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se face cu:

- alte boli diareice acute;
- colita nespecifică ulceroasă;
- boala Crohn;
- neoplasme de colon.

COMPLICAŢII:

- Perforaţie intestinală, peritonită.
- Hemoragie intestinală.

TRATAMENT.

- Tratamentul etiologic se utilizează în formele clinice severe: vancomicină (40 mg/kg/zi în 3 prize, timp de 7-10 zile şi/sau metronidazol în doze de vârstă (peroral sau intravenos).
- Reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică.
- Refacerea florei intestinale-probiotice, prebiotice – după finisarea antibioterapiei.
- În formele severe – corticosteroizi – 2-3 zile.
- Tratament chirurgical la necesate.

Notă. Sunt containdicate medicamentele antispastice şi antiperistaltice. Deşi se recomandă întreruperea antibioticelor, aceasta nu întotdeauna este posibilă.

Evoluţia ciclică sau recidivantă (necesită reluarea tratamentului).

PROFILAXIE.

- Utilizarea corectă, argumentată a antibioticelor (în special a celor cu risc crescut de clostridioză.
- Profilaxia şi tratamentul dismicrobismului intestinal.
- Respectarea regulilor de igienă personală şi instituţională.
- Dezinfecţia.

HEPATITE VIRALE ACUTE (PRIMARE) LA COPII

Hepatita virală acută este o maladie infecţioasă specifică omului, o infecţie primară a ficatului, produsă de mai mulţi viruşi hepatotropi (A, E, B,C, D, F, G), manifestată clinic prin semne de infecţie generală, fenomene digestive şi hepatice, asociate sau nu cu icter.

Hepatitele virale acute reprezintă o problemă importantă de sănătate publică din următoarele motive:

- morbiditate crescută şi persistentă, implicând copiii în 55-65% din cazuri;
- potenţial important de cronicizare, îndeosebi HVC, HVD, HVB.

Clasificarea hepatitelor virale acute la copii

A. Conform etiologiei: A, E, B, C, D, F, G.

B. În funcţie de tip: 1) tipice (icterice); 2) atipice (anicterice, fruste, inaparente).

C. În funcţie de severitate: 1) uşoară; 2) medie, 3) severă, 4) malignă.

D. În funcţie de durata maladiei:

1) acută (3 luni);
2) trenantă (3-6 luni);
3) cronică (peste 6 luni).

E. În funcţie de evoluţie:

1) benignă, ciclică;
2) cu complicaţii: hepatobiliare, maladii intercurente;
3) cu acutizări şi recidive.

HEPATITA VIRALĂ A (HVA) (CIM:B15)

E o boală acută, contagioasă cu mecanism de transmitere fecal-orală, caracterizată prin afectarea ficatului, cu evoluţie ciclică, benignă ce se manifestă clinic prin intoxicaţie de scurtă durată, dereglări digestive, îndeosebi ale funcţiei ficatului, cu sau fără icter şi restituire rapidă a funcţiei hepatice.

ETIOLOGIE. Virusul hepatitei A (VHA) posedă ARN fără înveliş. El apare în scaunele persoanelor infectate cu 1-2 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii şi persistă în primele 10-12 zile după apariţia icterului.

EPIDEMIOLOGIE. Hepatita virală este cea mai răspândită formă etiologică (>60% din hepatitele virale). HVA domină la vârsta copilăriei, unde este responsabilă de 70-75% din totalul cazurilor.

Rezervorul de virus este omul bolnav cu HVA, manifestată clinic şi cu forme atipice uşoare. **Transmiterea** infecţiei are loc pe cale fecal-orală: prin contact direct şi indirect (obiecte contaminate, apă şi alimente). Transmiterea infecţiei pe cale parenterală este posibilă, dar excepţională.

Receptivitatea faţă de HVA este generală. Maladia poate avea un caracter endemic şi/sau epidemic cu sezonalitate de toamnă-iarnă. Cel mai înalt grad de morbiditate se înregistrează la elevi şi preşcolari. Prevalenţa HVA e mai redusă în ţările industrializate. Frecvenţa ei este însă mare, fiind legată de condiţiile de igienă şi mediul socioeconomic. **Periodicitatea** are loc la fiecare 5-10 ani. **Imunitatea specifică** după boală durează toată viaţa. Anticorpii anti VHA IgM apar precoce în cursul infecţiei şi dispar peste 3-4 luni din debut, iar anti VHA IgG persistă toată viaţa.

PATOGENIE. După pătrunderea în organism pe cale digestivă, virusul hepatitic A prin sânge invadează îndeosebi ficatul, unde se marchează leziuni ale hepatocitelor (degenerescenţă, necroză), printr-un efect citopatic direct şi prin infiltraţia inflamatorie a stromei hepatice. Afectarea hepatică poate evolua clinic sau subclinic. Formele inaparente (subclinice) sunt întâlnite în proporţie de 10:1 faţă de cele clinic manifestate.

În urma leziunii directe a hepatocitelor are loc scăderea în sânge a substanţelor sintetizate de ficat (albumină, factori de coagulare), se reduce funcţia de dezintoxicare a ficatului. Lezarea celulelor hepatice (citoliza) se exprimă prin creşterea unor enzime în sânge (ALT, AST, aldolaza ş. a.). În HVA focarele de necroză ale hepatocitelor sunt limitate preponderent periportal; de regulă, nu se ajunge la insuficienţă hepatică acută.

Hepatita virală A se caracterizează prin tendinţă de vindecare rapidă şi completă în câteva săptămâni. Acest fapt se datorează procesului imun intens în HVA cu seroconversie rapidă chiar în debutul maladiei, care stopează procesele de citoliză şi necrobioză hepatică.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia durează 15-50 de zile (în medie 25-30 de zile). ***Perioada prodromală (preicterică)*** la copii este de 3-8 zile, cu variaţii între 1 şi 10 zile. În aproximativ 5% din cazuri, această perioadă poate lipsi. Debutul este

acut, cu febră 38-39°C (50-80% din cazuri), cefalee, astenie, inapetenţă, greaţă, vomitări. Deseori apar dureri epigastrice, în hipocondrul drept (prin destinderea capsulei ficatului). La unii copii, durerile pot iradia în abdomenul inferior drept sau spre zona renală. Se marchează meteorism, constipaţii, rareori diaree. Cu 1-2 zile înaintea apariţiei icterului, se sesizează hipercromia urinară, scaune acolice. Sindromul digestiv se produce la peste 70 % din copii. Sindromul „gripal" cu alterarea stării generale, febră, manifestări respiratorii discrete, coriză, hiperemie faringiană se observă în 2-4% din cazuri.

Examenul obiectiv determină hepatomegalie dureroasă, sensibilă, mai frecventă la copii decât la adulţi, mai rar – splenomegalie. Examenul de laborator indică: testele de citoliză hepatică (ALT, AST, F-I-FA, glutamatdehidrogenaza) mult crescute peste valorile normale. Testul la timol este crescut din primele zile de boală. Deşi bilirubina totală rămâne în limitele normei, deseori apare fracţia conjugată. Uneori, HVA poate debuta cu tablou clinic de abdomen acut, simulând apendicita acută.

Perioada de stare (icterică). Icterul apare, de obicei, în ziua a 3-a – a 5-a a bolii. Concomitent cu apariţia icterului, febra scade, starea bolnavului se ameliorează, dispar manifestările toxice din perioada prodromală. Apetitul revine şi copilul se simte mai bine. Icterul este mai evident, progresează. Depresia, bradicardia şi pruritul, frecvent observate la adult, sunt mai puţin obişnuite pentru copil. În câteva zile (2-3), icterul se intensifică de la subicter la icter franc şi intens. La copii mici, în majoritatea cazurilor, icterul este moderat sau discret.

Urina în perioada icterică se închide şi mai mult la culoare („bere neagră"). Scaunele devin acolice. Durata icterului este variabilă – de la câteva zile până la 1 lună, în medie – 7-14 zile (mai mică ca la adulţi), este scurtă în formele uşoare şi se poate prelungi mai mult de o lună în formele severe şi colestatice. Există o corelaţie între intensitatea icterului şi severitatea hepatitei, dar nu întotdeauna icterul constituie un indicator exact al gradului de severitate.

Hepatomegalia se înregistrează în 96-100% din cazuri, la copii – mai accentuat decât la adulţi. Ficatul e consistent şi sensibil la palpare. Hepatomegalia se menţine şi după perioada acută a bolii, lobul stâng hepatic e mărit şi sensibil, persistând mai mult timp. Splina este palpabilă, rareori fiind mai frecventă la copii decât la adulţi.

Nu există corelaţie între gradul de hepatosplenomegalie şi intensitatea icterului, la fel şi gravitatea maladiei. Afectarea căilor biliare, pancreasului este puţin frecventă la copiii mici.

Sistemul cardiovascular: bradicardia, tensiunea arterială redusă, miocardita, rar sunt observate la copii în HVA. Rinichii rareori sunt afectaţi (oligurie, albuminurie, hematurie şi leucociturie discrete).

Perioada de convalescenţă la copii cu HVA se caracterizează prin dispariţia icterului, normalizarea urinei şi scaunelor, menţinându-se o moderată hepatomegalie. Testele hepatice se normalizează sau se apropie de valorile normale. Normalizarea clinică o precedă pe cea biochimică şi histologică. Durata acestei perioade e de 2-3 luni, rareori 4-6 luni de la debutul bolii.

FORME CLINICE.

Hepatita virală A se distinge conform tabloului clinic (tipic sau atipic), severităţii maladiei, evoluţiei, duratei şi caracterului bolii.

Gradul de severitate a HVA se determină în perioada de stare, dar şi cu aprecierea semnelor clinice în perioada preicterică.

Criteriile de severitate în HVA:

Clinice:

- intensitatea intoxicaţiei generale – tulburări neuropsihice şi neurovegetative;
- manifestări digestive (greaţă, inapetenţă, vome repetate);
- manifestări hemoragice;
- intensitatea icterului şi progresarea rapidă a lui;
- nivelul hepatomegaliei, durerea la palpare, consistenţa şi dinamica acestor simptome.

Paraclinice:

- nivelul bilirubinemiei creşterea ei rapidă, raportul fracţiilor bilirubinei în dinamică;
- nivelul de scădere a fibrinogenului, indicelui protrombinic, testului cu sublimat, nivelul ß-lipoproteidelor.

Forma uşoară. Se înregistrează la 50% din bolnavi şi se manifestă prin febră moderată sau subfebrilitate de scurtă durată, sindroamele toxic şi degistiv slab pronunţate, hepatomegalie moderată. Bilirubina comună serică nu depăşeşte 85 μmol/l, fracţia neconjugată <25 μmol/l, indicele protrombinic, beta-lipoproteidele, testul cu sublimat la limita normei, activitatea ALT, AST crescută de 5-10 ori faţă de valorile normale.

Evoluţia maladiei este ciclică, benignă. Durata perioadei icterice – 7-10 zile. Dimensiunile ficatului revin la normă în 25-35 de zile. În 5% din cazuri poate fi forma trenantă.

Forma medie. Se înregistrează în ≈30% din cazuri şi se manifestă prin semne de intoxicaţie generală evidente. Icterul este de la moderat până la pronunţat. Ficatul – dureros moderat, dur-elastic, cu 2-5 cm sub rebordul costal. Splina – deseori palpabilă. Sindromul hemoragic – absent.

Bilirubina comună serică variază între 85 şi 200 μmol/l, fracţia neconjugată până la 50 μmol/l. Indicele protrombinic – scăzut (până la 60-70%). Activitatea ALT, AST – crescută de 10-15 ori faţă de normă. Testul cu sublimat – la limita normală. Evoluţia maladiei – benignă. Semnele de intoxicaţie se menţin 10-14 zile, icterul – 2-3 săptămâni, funcţia ficatului se reface în 1,5-2 luni. Forma trenantă se înregistrează în 3% din cazuri.

Forma gravă în HVA se întâlneşte rareori (1-3%). Semnele de intoxicaţie generală, sindromul digestiv sunt pronunţate. Cu apariţia icterului, sindromul toxic poate să progreseze.

Se observă apatie, anorexie, vomă repetată, hemoragii nazale, echimoze pe piele etc.

Hepatomegalia – foarte pronunţată (se asociază cu splenomegalia), dură, dureroasă.

Bilirubina comună serică – mai mare de 170-200 μmol/l, fracţia **neconjugată** – mai mult de 50 μmol/l, indicele protrombinic scăzut până la 50-60% şi mai jos. Activitatea ALT, AST (crescută de 10-30 de ori faţă de normă). Testul cu sublimat scăzut (până la 1,6-1,4 ml).

La copii în HVA, **formele tipice** cu icter se înregistrează numai în 5-10% din cazuri, iar **formele atipice** (anicterice, fruste, inaparente) – în 90-95% din cazuri.

Forma anicterică trece adesea neobservată. La copii se înregistrează în peste 20% din cazuri.

Tabloul clinic este similar cu simptomatologia perioadei preicterice a formei comune: debut acut, febră moderată, tulburări digestive, hepatomegalie dureroasă, astenie, hipercromie urinară, discretă etc. Durata acestei forme e de 1-2 săptămâni, de regulă, cu evoluţie uşoară, benignă.

Forma frustă se caracterizează prin semne clinice discrete, icter slab, de scurtă durată. Perioada de prodrom – cu simptome nepronunţate ce dispar în câteva zile, hepatomegalie moderată. Se marchează hipercromie urinară şi acolie în debut.

Forma inaparentă (asiptomatică) se înregistrează practic numai în focare de HVA.

Diagnosticul acestor forme atipice se precizează prin prezenţa markerilor HVA, valorilor crescute ale ALT, AST.

Forma colestatică poate fi atestată în hepatitele virale de etiologie diferită, mai frecvent la adolescenţi. Semnul de bază în HVA cu sindromul de colestază este icterul intens cu durata de 30-40 de zile şi mai mult, pruritul. Semnele de intoxicaţie sunt slab pronunţate sau moderate, hepatomegalia moderată, urina hipercromă, scaune acolice. Bilirubina generală este crescută considerabil, preponderent pe contul fracţiei conjugate, activitatea ALT, AST moderat crescute. Colesterolul, fosfataza alcalină, ß-lipoproteidele prezintă valori crescute. Evoluţia acestei forme este benignă.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul clinic este doar prezumtiv, sugerat de vârsta copilului, absenţa în antecedente a hepatitei, date despre contact sau de focar, debutul digestiv şi evoluţia benignă a bolii.

Examene de laborator:

A. Specifice, permit un diagnostic cert:

- evidenţierea ARN a virusului hepatitei A în sânge;
- evidenţierea anticorpilor anti VHA IgM care apar odată cu primele semne clinice, menţinându-se până la 3 luni (rareori 6 luni).

B. Teste funcţionale hepatice:

- sindromul de citoliză este constant cu creşterea marcată (de 10-20 de ori) a transaminazelor (ALT, AST), F-1-F aldolazei;
- sindromul colestatic biliar cu creşterea bilirubinei totale cu predominanţa fracţiei conjugate. Mai apar şi alte dereglări metabolice.

Evoluţia HVA poate fi acută şi trenantă, cu caracter ciclic, cu acutizări şi recidive, cu complicaţii şi maladii intercurente.

În majoritatea cazurilor (95%), HVA la copii se caracterizează printr-o evoluţie acută ciclică cu însănătoşire clinică şi normalizarea funcţiei hepatice în 2-3 luni.

Evoluţia trenantă este însoţită de semne clinice, biochimice şi morfologice caracteristice hepatitei acute cu durata de 3-6 luni. În perioada de convalescenţă se menţine hepatomegalia, uneori splenomegalia. Activitatea ALT, AST nu tinde spre normalizare. Se rezolvă cu vindecare completă.

Conform caracterului evoluţiei, HVA poate evolua cu acutizarea semnelor clinice şi biochimice pe fundalul procesului patologic în ficat. Recrudescenţa maladiei cu reapariţia semnelor clinice (hepatomegalie, icter, febră etc.) şi creşterea activităţii ALT, AST la copii, de obicei, se confirmă prin asocierea HVB, HVC etc.

Complicaţiile hepatobiliare (colecistită, colangită, dischinezia căilor biliare) în HVA apar în urma activităţii florei microbiene endogene, deseori pe fundal de anomalii ale căilor biliare.

HEPATITA VIRALĂ B (HVB) (CIM: B.16)

Hepatita virală B reprezintă una dintre cele mai răspândite maladii infecţioase pe glob. Conform unor publicaţii de specialitate, circa jumătate din populaţia globului a fost infectată cu virusul hepatitei B, iar 350 mil. sunt bolnavi cu hepatită cronică virală B. Această maladie are o importanţă semnificativă medico-socială, ţinând cont de gravitatea bolii, procentul de cronicizare, invalidizare şi de dezvoltare primară a cancerului hepatic.

În ultimii ani s-au înregistrat succese remarcabile în combaterea acestei maladii. Prin introducerea vaccinării anti HVB şi a instrumentarului medical jetabil numărul cazurilor de HVB acută s-a redus simţitor. Vaccinarea nou-născuţilor pe parcursul ultimilor 19 ani în RM a contribuit la reducerea morbidităţii copiilor în vârstă de 7-14 ani de la 62 -58 $^0/_{0000}$ (în ultimii anii ai perioadei prevaccinale) până la 0,12-0,017$^0/_{0000}$ (cazuri unice) în ultimii ani ai perioadei vaccinale.

ETIOLOGIE. Virusul HB face parte din familia Hepadnaviruşi, este hepatotrop. Are formă sferică şi este format din nucleocapsidă şi un înveliş sau capsidă – AgHBs. Nucleocapsida compusă din ADN polimerază şi genom viral ARN prezintă antigenul central al virusului – AgHBc. În capsida virionului este prezent şi antigenul „e" – AgHBe. Virusul e patogen numai pentru om. Seroconversia se exprimă prin producerea anticorpilor anti AgHBs, anti AgHBe şi anti AgHBc IgM şi IgG.

AgHBs este markerul cel mai mult cercetat. Anticorpii anti AgHBs formaţi în majoritate din IgG apar după dispariţia AgHBs şi semnalează vindecarea pacientului.

AgHBc (capsidal) se găseşte doar în hepatocite. Anticorpii anti HBc IgM apar în sângele bolnavilor la o săptămână de la debutul bolii şi persistă atât cât durează replicarea VHB în hepatocite. Ei dispar odată cu vindecarea.

AgHBe este considerat un component al AgHBc şi se depistează numai în prezenţa AgHBs, fiind un martor de viremie, replicare masivă şi infecţiozitate. Anti AgHBe sunt depistaţi la bolnavi, de obicei în primele 2-3 săptămâni de

boală. Seroconversia AgHBe-anticorpi anti AgHBe marchează micşorarea procesului infecţios.

Actualmente este posibilă detecţia polimerazei ADN virale care, fiind prezentă în primele zile de boală la bolnavi cu HVB, dispare rapid (două săptămâni) în formele cu evoluţie benignă şi persistă îndelungat în formele progrediente. Depistarea ADN-HVB indică replicarea virusului, prognosticul maladiei şi serveşte pentru aprecierea eficacităţii terapiei antivirale.

Virusul HB este relativ rezistent în mediu. În formă uscată la temperatura camerei se păstrează 3-6 luni, congelat – până la 20 de ani. Virusul B se distruge prin fierbere sau autoclavare. Este sensibil la eter, fenol, soluţii hipoclorite.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie o constituie bolnavii cu diferite forme ale hepatitei B acută şi cronică, bolnavii cu ciroză posthepatică virală B, cu cancer primitiv hepatic cu AgHBs prezent şi purtătorii de AgHBs.

Produsele umane care pot conţine virusul B sunt: sângele şi derivatele de sânge, sângele menstrual, saliva, secreţiile nazofaringiene, bila, sperma, secreţia vaginală, laptele matern, urina (inconstant).

Căile de transmitere a HVB:

a) naturale:

– materno-fetală: intrauterină (în cazul eventualei hepatite B acute în ultimele 3 luni ale sarcinii sau prezenţei hepatitei cronice active virale) sau intranatală la nou-născuţi. Transmiterea VHB de la mama infectată copilului, în aproximativ 95% din cazuri, are loc în travaliu şi doar 5-10% din nou-născuţi se infectează antenatal. Prezenţa AgHBe la femeile gravide constituie un factor favorizant al transmiterii materno-fetale;

– transmiterea postnatală a VHB prin laptele matern e problematică. Infecţia cu VHB de la mamă la sugar poate fi transmisă prin sângele din fisurile mamelonare, dacă copilul are leziuni ale mucoasei bucale;

– prin contact habitual cu persoane infectate, prin obiecte de uz, veselă;

b) artificiale:

– prin sânge şi derivate de sânge;

– prin intervenţii parenterale şi chirurgicale cu instrumentar nesterilizat;

– prin manevre nemedicale (manichiură, tatuaj etc.).

Receptivitatea la infecţia cu VHB este totală. Imunitatea e omoloagă, solidă. Anticorpii anti AgHBs indică imunitatea specifică după HVB şi sunt protectori. Ei apar după două săptămâni – două luni de la dispariţia AgHBs. HVB nu are sezonalitate, nici periodicitate. Pot fi focare familiale şi de colectivitate.

PATOGENIA HVB este determinată de patogenitatea virusului hepatitei B şi de răspunsul imun al macroorganismului. Virusul B nu determină direct citoliza hepatică, ci prin intermediul reacţiilor imune variate. Reacţia gazdei la infecţie explică polimorfismul HVB. Procesele imunologice au rolul esenţial: imunitatea umorală cu complexele imune (antigen + anticorp) sau uneori procesele acute imune determină manifestările inflamatorii, citoliza hepatică. Natura şi intensitatea acestui răspuns imun sunt determinate genetic. Pot fi 4 tipuri de reacţie gazdă/virus:

– reacţia imună a gazdei adecvată, intensă, prin eliminarea virusului circulant şi a hepatocitelor infectate. Are loc stoparea procesului infecţios, fapt evident în formele tipice ale hepatitei acute B cu evoluţie favorabilă;

– reacţia imună supraacută cu producerea excesivă şi precoce de anticorpi în îmbinare cu necroza hepatocelulară constituie forma fulminantă;

– reacţia imună a gazdei este slabă, dar adecvată. Infecţia rămâne asimptomatică şi evoluează spre vindecare;

– reacţia imună slabă şi neadecvată. Se instalează o situaţie coexistentă a virusului cu gazda, replicarea VHB (AgHBs persistent) se asociază cu distrucţia uşoară a ţesutului hepatic şi se poate prelungi luni sau ani (cronicizare, ciroză posthepatică).

MORFOPATOLOGIE. Macroscopic se determină ficat mărit în volum. Microscopic se disting 3 tipuri de leziuni:

– leziuni hepatocelulare cu diverse grade de degenerescenţă;

– modificări reactive cu leziuni inflamatorii interstiţiale;

– modificări ale arhitecturii lobului hepatic discrete în formă comună (tipică), evidente în formele severe.

În majoritatea cazurilor, la copii are loc vindecarea completă cu regenerarea celulelor hepatice în 3-6 luni. În unele cazuri, la copii tabloul de hepatită virală B regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică şi clinică, realizându-se în 6-12 luni, chiar în 24 de luni, fără sechele şi cronicizare.

Modificările morfologice în ficat la copii nu totdeauna corespund tabloului clinic al HV. La copii mici cu hiponutriţie, anemie, rahitism etc. şi particularităţi anatomofiziologice de vârstă (metabolism labil, insuficienţa proceselor de protecţie), până şi în cazuri cu modificări morfologice minime în ficat, poate surveni insuficienţa hepatică acută cu deces. În schimb, în alte cazuri cu necroză acută masivă nu se dezvoltă tabloul clinic de insuficienţă hepatică, motivul fiind procesele de regenerare pronunţate la copii care sunt mai intense ca la adulţi.

TABLOUL CLINIC. Incubaţia HVB variază între 45 şi 180 de zile, în medie 2-4 luni. În această perioadă, pacientul este contagios, deoarece virusul este prezent în sânge la puţin timp (7 zile) după infectarea parenterală.

În formele icterice, după perioada de incubaţie urmează **perioada preicterică (prodromală).** Durata ei poate ajunge la copii până la două săptămâni. Debutul maladiei este lent, cu pierderea poftei de mâncare, greaţă, vomă 1-2 ori pe zi (sindromul dispeptic). Mai frecvent se întâlnesc astenia, indispoziţia, slăbiciunea progresivă, cefaleea. În unele cazuri (14-20%) apar manifestări alergice (artralgii, erupţii cutanate). Hipercromia urinară şi acolia pot fi observate cu 1-2 zile înainte de apariţia icterului. La examinarea bolnavului în 100% din cazuri se determină mărirea ficatului în volum, care este dur, elastic şi sensibil.

La sugari perioada prodromală este scurtă (3-5 zile) sau lipseşte. Deseori, rămâne neobservată de către parinţi. Au loc tulburări digestive, scaune lichide de 3-4 ori pe zi, ce imită o boală diareică acută. Un debut mai acut cu febră, anorexie, vome repetate are loc în formele severe, maligne.

Perioada de stare (icterică). Concomitent cu apariţia icterului, semnele de intoxicaţie progresează. Icteril se instalează lent, în 5-7 zile, uneori două săptămâni, durează 3-4 săptămâni şi mai mult. Dimensiunile ficatului ating niveluri maxime. De regulă, se determină splenomegalia. Apar manifestări hemoragice.

Rareori în HVB se observă erupţii cutanate maculo-papuloase, de culoare roz, cu diametrul de 2 mm, cu descuamare ulterioară, situate simetric pe membre, fese, trunchi. Acest sindrom în HVB a fost descris de savanţii italieni Gianotti-Crosti.

La sugari, culoarea pielii şi a mucoaselor la început nu corespunde nivelului hiperbilirubinemiei, conţinutul de lichid extracelular este mai mare decât la adulţi. Chiar în formele severe şi maligne, bilirubinemia rareori atinge cifre mari. Deci icterul nu poate fi criteriu sigur de gravitate a bolii. Hepatomegalia este mai pronunţată decât la adulţi.

Manifestările extrahepatice sunt determinate de gravitatea maladiei. Astfel, se pot constata: manifestări cardiace discrete, pancreatită, nefrită interstiţială, manifestări neurologice, tulburări psihice etc.

Perioada de convalescenţă se caracterizează prin ameliorarea stării generale, icterul dispare, revine poftа de mâncare, funcţia ficatului se ameliorează, însă la copii hepatomegalia persistă mai mult timp (2-4 – 6 luni) decât la adulţi.

FORME CLINICE. Hepatita B, la fel ca hepatita A, se clasifică conform tipului, severităţii, evoluţiei.

Se disting forme uşoare, medii, severe şi maligne.

Criteriile clinice majore de severitate ale HVB sunt: dereglările neuropsihice (cefalee, insomnie, tulburări de conştiinţă, somnolenţă, astenie); manifestările digestive (greaţă, inapetenţă, vome repetate); intensitatea icterului; sindromul hemoragic (epistaxis, purpură cutanată etc.).

Criteriile paraclinice de severitate a maladiei sunt: valoarea testelor de coagulare (factorii II, V, VII, IX, X), a protrombinei care scade cu 50% şi mai mult, bilirubinemia serică crescută, în special a fracţiei neconjugate, tulburările echilibrului acidobazic, electrolitic, metabolismului proteinelor etc., la fel şi evoluţia markerilor infecţiei cu VHB în cursul maladiei.

Hepatita virală B malignă

(encefalopatia hepatică acută, necroza masivă acută a ficatului)

Forma malignă se observă exclusiv în hepatitele virale B şi D.

Factorii favorizanţi sunt antecedentele personale. Evoluţia hepatitei maligne poate fi: fulminantă (fulgerătoare), acută, subacută şi cronică. Ultima la copii nu se înregistrează. În formă fulminantă, la copii coma hepatică se instalează foarte rapid, cu deces în primele 3-4 zile de boală; în formă acută, semnele de encefalopatie hepatică se instalează în primele zile de boală, coma poate să apară în a 5-a – a 8-a zi de icter. În formă subacută, boala evoluează mai lent şi coma hepatică se dezvoltă în a 3-a – a 5-a săptămână a bolii. La copii e mai frecventă forma acută.

Histomorfologic, hepatita virală B malignă este caracterizată printr-o necroză masivă hepatică, deseori incompatibilă cu viaţa, când parenchimul restant scade până la 20%.

Este extrem de importantă evidenţa primelor semne în care terapia mai poate fi eficientă. **Simptomatologia iniţială („de alarmă")** a encefalopatiei hepatice se manifestă prin simptome neuropsihice, uneori discrete: nelinişte, agitaţie, somnolenţă, somn inversat, astenie, adinamie, tulburări de memorie şi vorbire la copii mari, tremor fin al degetelor de la mâini. În această perioadă, icterul progresează, febra atinge 38-40°C, apar vome repetate, este prezent sindromul hemoragic, ficatul e moale, dureros, cu dimensiuni mici (sau cu micşorare pe parcurs). Durata acestei perioade este de la câteva ore până la 2-3 zile. Maladia progresează, se instalează coma hepatică ce se caracterizează prin pierderea conştiinţei, reflexelor osteotendinoase, sensibilităţii şi conservarea funcţiilor vitale. Coma hepatică poate fi de gradul I, II, III. Datele paraclinice în această formă sunt: bilirubinemie progresivă, transaminazemie în regresie, hipoprotrombinemie până la 30% şi B-lipoproteide în descendenţă, hipoalbuminemie, leucocitoză.

Letalitatea în formă malignă este majoră. Evoluţia formei maligne poate fi şi favorabilă, însă recuperarea nu este completă, cu cronicizare. E posibilă ciroza hepatică precoce.

EVOLUŢIE. HVB la copii evoluează frecvent sever, vindecarea producându-se numai în 80-85% din cazuri. Cronicizarea are loc la 10-15% din copii, uneori se instalează portaj cronic de AgHBs. Mortalitatea în urma HVB la copii în perioada prevaccinală atingea circa 1%.

Hepatita virală B la sugari

Maladia are deseori debut acut cu febră 38-39°C. Perioada de prodrom e scurtă (3-5 zile), manifestată prin tulburări digestive (refuz de hrană, vome, regurgitări, scaune lichide). Perioada icterică este de lungă durată (până la 3-6 săptămâni şi mai mult). Hepatosplenomegalia e mai pronunţată, comparativ cu copiii mari şi persistă un timp îndelungat. Formele severe şi de gravitate medie constituie 2/3 din cazuri, iar cele maligne – până la 10% şi mai mult din cazuri. Evoluţie spre cronicizare, ciroză hepatică mai frecventă. Suprainfecţiile bacteriene şi virale sunt frecvente şi influenţează negativ evoluţia HVB.

Hepatita virală B congenitală

Se determină prin dereglări hepatocelulare cu sau fără icter, care sunt prezente la nou-născuţi în primele zile, săptămâni după naştere (până la 2-3 luni de zile). HVB fetală deseori începe cu icter din primele zile de viaţă, progresează uşor, durează 2-3 săptămâni – două luni. Din debut – hipercromia urinei, scaune acolice. Ficatul e mărit considerabil (4-5 cm). Semnele de intoxicaţie sunt moderate. Date paraclinice: bilirubinemie moderată cu predominarea fracţiei neconjugate, transaminazemie moderată, colesterolul şi fosfataza alcalină mărite. Formele severe sunt frecvente, cu evoluţie spre cronicizare, letalitate crescută. Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin prezenţa markerilor HVB la copii şi la mamă.

Diagnosticul hepatitei virale B, de rând cu tabloul clinic, datele epidemiologice, testele biochimice, va fi confirmat prin determinarea markerilor HVB: AgHBs, AgHBe, anticorpii anti HBc IgM şi IgG, anti HBe, ADN a virusului hepatitei B.

COMPLICAŢII. Prin acţiunea virusilor hepatici: anemii hemolitice şi aplastice, neurologice (polinevrite, nevrite, mielite), periarterită nodoasă etc. Staza biliară favorizează infecţiile cu bacili gram-negativi, determinând colecistita, angiocolita.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Diferenţierea hepatitei acute virale de alte boli hepatice este deseori dificilă şi ţine de vârsta copilului. În primul rând este necesară diferenţierea hepatitelor virale acute tip A, E, B, C, D, G între ele. **La nou-născuţi şi copii în primele trei luni** de viaţă, hepatita virala B, D, C necesită diferenţierea de hepatitele congenitale de altă etiologie (citomegalia, rubeola, infecţia cu virusul herpetic, toxoplasmoza, listerioza etc.); atrezia biliară parţială şi totală; boala hemolitică a nou-născutului; icterul fiziologic; icterul prin laptele matern; septicemie; galactozemie congenitală şi alte anomalii de metabolism.

La copii mai mari, diagnosticul diferenţial se efectuează **în perioada preicterică** (şi în formele anicterice) cu infecţii respiratorii acute, apendicita acută, colecistita, helmintiaze, toxiinfecţii alimentare, gastrita, pancreatita, cu boli eruptive (rujeola, rubeola, scarlatina), erupţii alergice, reumatismul etc.

În perioada icterică, hepatita virală primară poate fi confundată cu:

- hepatite virale secundare (în mononucleoza infecţioasă, enteroviroze, infecţii herpetice);
- hepatite bacteriene (în leptospiroză, iersinioză, salmoneloză);
- hepatite cu paraziţi (toxoplasmoză, giardioză);
- hepatite satelite infecţiei căilor biliare (în colecistită şi angiocolită);
- hepatite toxice, inclusiv medicamentoase;
- ictere mecanice (litiaza biliară, obstrucţia căilor biliare cu ascaride, anomalii de căi biliare);
- ictere prehepatice (hemolitice, toxice, în enzimopatii etc.).

Diagnosticul diferenţial al hepatitelor virale primare este prezentat în *tabelul 12*

Tabelul 12

Diagnosticul diferenţial al hepatitelor virale acute

Semne diagnostice	Hepatita virală				
	A	B	C	E	D
Vârsta bolnavilor	Mai mari de 1 an	Toate grupele de vârstă	Toate grupele de vârstă	Mai mari de 1 an	Toate grupele de vârstă
Perioada de incubaţie	15-45 de zile	2-6 luni	2 săpt. – 3 luni	15-45 zile	2 săpt. – 6 luni
Debutul maladiei	Acut	Lent	Lent	Acut	Acut
Semne de intoxicaţie în perioada prodromală	Pronunţate	Moderate	Moderate	Pronunţate	Moderate

Semne de intoxicaţie în perioda icterică	Moderate	Pronunţate	Absente sau slab pronunţate	Pronunţate	Pronunţate
Erupţii alergice	Absente	Posibile	Posibile	Absente	Posibile
Gravitatea maladiei	Forme uşoare şi medii	Forme grave şi medii	Forme uşoare şi anicterice	Forme uşoare	Forme grave şi maligne
Durata medie a perioadei icterice	1-1,5 săpt.	3-5 săpt.	≈2 săpt.	1-2 săpt.	2-8 săpt.
Forme cronice	Absente	Deseori hepatita cronică primară	Frecvente, în 40-70% din cazuri	Absente	Frecvente
Testul cu timol	Crescut	Scăzut, sau normal	Crescut moderat	Crescut	Crescut moderat
Markerii serici	anti VHA IgM, ARN VHA	AgHBs, AgHBe, anti HBc IgM şi IgG, ADN VHB	anti VHC, anti VHC IgM, ARN VHC	anti VHE, ARN VHE	Ag HBs, anti HBc, anti VHD IgM, anti VHD IgG, ADN VHB şi ARN VHD

HEPATITA VIRALĂ D (DELTA) (CIM 10:B16.1)

Virusul D este un virus defectiv cu ARN, utilizând învelişul virusului hepatitei B (AgHBs). E simbiotic cu un alt virus hepatotrop. HVD reprezintă o infecţie asociată (HVB+ HVD), realizată ca o coinfecţie sau suprainfecţie. Ambele forme pot fi manifeste şi atipice. Perioada de incubaţie este ca şi în HVB.

Hepatita virală D – coinfecţie (simultană cu VHB) se înregistrează la sugari mult mai frecvent decât la copiii mai mari. În HVD – coinfecţie formele severe şi maligne sunt mai frecvente, cu letalitate sporită. Uneori (25%), evoluţia maladiei este bifazică (cu acutizare clinică şi biochimică). Prezintă risc major (de 10-20 de ori mai mai mare) de hepatită malignă în raport cu hepatitele acute determinate numai de VHB.

Perioada de convalescenţă e mai durabilă ca în HVB, cu cronicizare din debut.

Hepatita virală D – suprainfecţie la infecţia preexistentă cu HVB (hepatită cronică B, portaj de AgHBs) apare mai frecvent la copiii mai mari. Uneori, îşi face apariţia în hepatita B acută cu antigenemie persistentă în convalescenţă. Suprainfecţia D la copii este marcată prin declanşarea formelor grave, maligne, evoluţie ondulantă, risc major de cronicizare şi ciroză hepatică, deseori cu ascită.

Diagnosticul HVD se confirmă prin prezenţa markerilor HVB şi HVD (anti VHD IgM, anti VHD IgG, ARN VHD, ADN VHB).

HEPATITA VIRALĂ C (HVC) CIM:10B 17.1

Se înregistrează la copii de diverse vârste. Este cea mai frecventă hepatită virală posttransfuzională. Virusul conţine ARN, cu 6 genotipuri.

Transmiterea verticală este posibilă rareori (1-5%), mai frecventă de la gravide cu HVC şi infecţia cu HIV şi SIDA (≈22%).

Epidemiologia este comună cu cea în HVB. Procesul infecţios determinat de VHC poate evolua în forme icterice, anicterice, subclinice. HVC acută, formă icterică, se înregistrează mai puţin frecvent (3-17% din cazuri). Incubaţia durează 7-140 de zile. În Republica Moldova, unde predomină genotipul I b, la pacienţi cu HVC acută formă icterică, perioada de incubaţie este scurtă – 7-50 de zile (în medie 31 de zile). HVC diferă de alte hepatite virale printr-o evoluţie ondulantă, adesea mai uşoară ca în HVB, însă cu component colestatic. Particularităţile cele mai importante ale evoluţiei hepatitei virale C sunt: cronicizarea ei (în ≈50% din cazuri), ciroza hepatică şi carcinomul hepatocelular.

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin prezenţa de anti VHC IgM (seroconversia se produce târziu, peste 10-18 săptămâni, chiar 12 luni de la debut) şi ARN VHC (care poate fi depistat de la debutul maladiei).

HEPATITA VIRALĂ G (HVG)

Virusul hepatic G a fost descoperit în anul 1995 şi structural este apropiat de VHC (25% din secvenţele omoloage), tip ARN. Are epidemiologie comună cu HVC. Este depistat, mai cu seamă, la pacienţii cărora li se fac hemotransfuzii sau sunt supuşi hemodializei. Tabloul clinic este asemănător cu HVC, dar sunt mai frecvente formele fulminante. În monoinfecţie cu VHG, tabloul clinic se manifestă prin debut acut, cu febră moderată, sindrom astenic, dispeptic, hepato- şi splenomegalie, hipertransaminazemie, cu valori normale de bilirubină serică. Formele trenante, cronice nu se deosedesc de cele în HVC. Sunt frecvent întâlnite coinfecţia şi suprainfecţia cu VHB (5-15%) sau VHC (10-16%).

Diagnosticul HVG se confirmă prin depistarea ARN viral şi anticorpilor anti VHG.

TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE ACUTE

Include, în primul rând, repaus la pat în primele 2-4 săptămâni de boală şi regim dietetic. Dieta trebuie adaptată la stadiul bolii, gravitatea ei şi vârsta copilului. Se recomandă asigurarea unui aport de lichide suficient. În HV forme uşoare, tratamentul este doar igienodietetic şi simptomatic. În formele medii şi severe, în caz de intoleranţă gastrică, lichidele se administrează endovenos (perfuzii lente cu sol. gGlucoză 5-10%, sol. Ringer lactat, dextran 40).

Tratamentul medicamentos nu este indicat, cu excepţia vitaminelor din complexul B (B_1, B_2, B_6), precum şi C, E, K.

În lipsa terapiei etiotrope eficace, tratamentul este patogenic, de susţinere, simptomatic.

Terapia antivirală cu preparate alfa-interferon (reaferon, viferon, intron ş.a.) este indicată în HVB cu risc de cronicizare: persistenţa markerilor de replicare

virală şi a hipertransaminazemiei, în formele cronice şi ciroza hepatică fără insuficienţă hepatică.

În forma malignă sau la apariţia semnelor de alarmă, acestei forme se recomandă:

A. Corticoterapie (prednisolon în doză de 5-10-15 mg/kg/24 de ore, 4-6 ori pe zi i. v., cură scurtă).

B. Terapia de dezintoxicare cu volum nictemeral egal cu necesarul fiziologic de lichide, per oral şi i.v., în doză de 50-100 ml/kg/24 de ore. Endovenos se va administra sol. glucoză 5-10% cu insulină, dextran 40, albumină, plasmă.

C. Terapia cu antibiotice per oral în scopul prevenirii suprainfecţiei endogene.

D. Antiproteaze (aprotinină), acid aminocapronic de 5%); tratamentul edemului cerebral (furosemid), sindromului hemoragic (vikasol, calciu gluconat etc.), corectarea dezechilibrelor acidobazic şi electrolitic, suprainfecţiilor bacteriene etc.

PROFILAXIE. Prevenţia în HVA şi HVE constituie măsurile obişnuite de igienă din infecţiile cu transmitere fecal-orală (igiena individuală şi colectivă, asigurarea unor cantităţi suficiente de apă potabilă şi clorinarea acesteia conform normelor). Profilaxia specifică în HVA se face cu vaccinul Havrix de la vârsta de 2 ani în instituţii închise pentru copii sau individual. Măsurile preventive în hepatitele virale B, C, D, G constau în: prevenirea infectărilor prin inoculare (sterilizarea corectă a instrumentelor medicale şi nemedicale), testarea donatorilor de sânge şi grefelor medulare la markerii HV.

Profilaxia specifică a HVB si HVD include administrarea vaccinului recombinant cu AgHBs copiilor la naştere (în primele 24 de ore de viaţă), la 2-4-6 luni. Revaccinările pot fi efectuate la fiecare 5-10 ani.

HEPATITA VIRALĂ E (HVE)

Se înregistrează mai frecvent la copii mari şi adulţi (15-30 de ani), în zonele endemice tropicale şi subtropicale. Copiii constituie 30% din cazurile de HVE. Virusul este prezent în masele fecale, în bila bolnavilor. Transmiterea infecţiei are loc prin utilizarea apei potabile contaminate, pe cale fecal-orală.

Perioada de incubaţie cuprinde în medie 5 săptămâni (14-60 de zile).

Perioada de prodrom durează de la 1 până la 7-10 zile şi este însoţită de astenie, diaree, febră inconstantă. Pot fi acolie, colurie.

Perioada icterică durează 2-3 săptămâni, în forme colestatice – mai mult. Se marchează hepatomegalie permanentă, mai rar splenomegalie.

Perioada de convalescenţă durează până la 2-3 luni. La adulţi, femei gravide HVE se distinge prin frecvenţa crescută a formelor maligne (1-5% – 15%) cu insuficienţă hepatică, aceasta apărând la 2-3 săptămâni de la debut. Letalitatea e majoră (10-20% din cazuri), mai ales la femeile gravide (VHE sensibilizează organismul faţă de endotoxine şi apare SCID).

Diagnosticul pozitiv se determină prin prezenţa în sânge a anticorpilor anti VHE IgM, care apar în ziua a 12-a – a 30-a a bolii, şi prin ARN.

CONSECINȚELE HEPATITELOR VIRALE LA COPII. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ (CIM:B19)

Intrarea în convalescență nu marchează vindecarea completă a bolnavului, ci numai dispariția unor manifestări clinice: dispare icterul, se normalizează urina și scaunul, menținându-se cel mai frecvent o moderată hepatomegalie. Testele hepatice se normalizează sau tind să se apropie de valorile normale în momentul externării din spital. Normalizarea clinică o precede, de regulă, pe cea biochimică și întotdeauna pe cea histologică.

Retrocedarea completă a modificărilor histopatologice hepatice se produce într-un interval de 2-3 luni, uneori 6 luni. Din acest motiv trebuie continuată supravegherea medicală prin control clinic și de laborator.

În hepatita virală A (HVA), vindecarea completă este o regularitate. HVA nu evoluează niciodată spre cronicizare (după unii autori – 0,9-2%). Evoluția spre insuficiență hepatică acută, comă și exitus constituie o eventualitate cu totul excepțională.

În hepatita virală B (HBV), evoluția este deseori severă, vindecarea producându-se numai în 80-85% din cazuri, 1-15% din bolnavi evoluând spre cronicizare. 20% din foștii bolnavi de HVB rămân purtători cronici de virus.

În hepatita virală C (HCV), evoluția se apropie mai mult de HVB prin severitate și durată. 75% din totalitatea hepatitelor cronice la copii sunt de etiologie virală (B-60%, D-27%). La 31,5% din copii cu hepatită cronică sau ciroză hepatică spitalizați în secția gastrologie se depistează anti HVC, iar la 3,5% din bolnavi – prezența concomitentă a trei viruși hepatici: B, D, C.

Au fost stabilite două variante de convalescență a hepatitelor virale acute, și anume:

1) convalescența normală cu hipertransaminazemie moderată până la 45 de zile;

2) convalescența prelungită cu hipertransaminazemie moderată până la 2-3 luni (în HVA – 7,2%, HVB – 12%). Hipertransaminazemia e constantă sau ondulantă cu fluctuații biochimice și clinice prezentate uneori de suprainfecțiile cu hepatită virală B, D etc. Hipertransaminazemia nu întotdeauna este însoțită de semne clinice.

Consecințele HV cu convalescență prelungită sunt:

- vindecare completă (HVA – 94,6%);
- forme prelungite de hepatită virală (>3 luni) cu evoluție frecvent spre cronicizare (HVB, HVC, HVD).

Convalescența prelungită e necesar să fie diferențiată de **stările posthepatitice benigne**, fără modificări histopatologice hepatice:

1. **Hepatomegalia posthepatitică** se caracterizează prin următoarele semne: ficat puțin crescut, moale, nedureros, uneori sensibil la palpare, neted. Valorile biochimice, inclusiv ale transaminazelor, sunt normale. Nu evoluează spre cronicizare, dar dispare peste 3-6 luni. Este considerată ca „vindecare cu mic defect morfologic".

2. **Hiperbilirubinemia posthepatitică** prezintă dereglări de conjugare a bilirubinei, asemănătoare cu hepatozele benigne ereditare. Sunt caracteristice: icterul slab, unele semne dispeptice, dimensiunile ficatului nemodificate, nivelul puţin crescut al bilirubinei comune din contul celei neconjugate, valorile transaminazelor normale, hemoliza absentă (hematiile, hemoglobina normală). Nu evoluează spre cronicizare.

3. **Tulburări funcţionale biliare** (dischinezie biliară). Prezintă: dureri moderate, senzaţie de greutate în hipocondrul drept, greţuri, gust amar, lipsesc semnele de inflamaţie (febră, leucocitoză), VSH e normală, valorile transaminazelor sunt normale.

4. **Tulburări neurovegetative.**

5. **Dispancreatism.** Prezintă tulburări funcţionale pancreatice: dureri în hipocondrul stâng, sindrom diseptic (flatulenţă, scaune neregulate, uneori diareice), amilaza nemodificată.

FORME PRELUNGITE (3-6 LUNI)

1. Hepatita virală prelungită simplă cu o regresiune mai lentă a icterului şi normalizare mai lentă a testelor biochimce.

2. Hepatita virală prelungită persistentă caracterizată prin prezenţa unui tablou clinic şi histopatologic de hepatită acută ce se menţine 3-6 luni – 1 an, fără aspecte de cronicizare şi cu evoluţie favorabilă.

3. Hepatita virală cu recăderi multiple (ondulantă sau recidivantă ce evoluează cu repetate intensificări şi regresiuni clinice şi biochimice la intervale variate de timp (de la 3 luni până la 1-1,5 ani). Cauzele acestor recăderi multiple sunt: reluarea precoce a activităţii şcolare, eforturile fizice, abaterile alimentare, supraînfecţiile bacteriene şi virale survenite în perioadele de declin şi convalescenţă a hepatitei virale, corticoterapia aplicată în stadiul acut, cauze neprecizate, probabil imunopatologice etc. Hepatita cu recăderi multiple se consideră o forma severă a bolii care necesită dispensarizare durabilă. Hepatita virală cu recăderi multiple e necesar să fie diferenţiată de hepatita de reinfecţie cu alt tip de virus.

4. Hepatita virală prelungită cu potenţial de cronicizare (Sorinson – „hepatita virală prelungită activă"). Se remarcă prin: semne clinice de hepatită, teste biochimice persistent modificate, teste imunologice (prezenţa autoanticorpilor, creşterea valorilor IgG), aspecte histomorfologice caracteristice. După Sorinson, există încă o formă clinică de hepatită virală prelungită, şi anume hepatita prelungită colestatică cu potenţial de cronicizare.

HEPATITA CRONICĂ (HC) VIRALĂ (CIM:B19)

Hepatita cronică (HC) la copii, prin frecvenţa şi gravitatea sa, prezintă o patologie hepatică care reţine în mod deosebit atenţia medicilor din toate ţările, constituie o problemă medico-socială primordială.

Hepatita cronică este o inflamaţie hepatică, predominant interstiţială, de etiologie variată care durează mai mult de 6 luni, cu manifestări clinice şi biochimice

variate de insuficienţă hepatică, uneori cu lungi perioade asimptomatice, alteori cu localizări extrahepatice.

În ordinea frecvenţei, în etiologia hepatitelor cronice intervin:

- viruşii B, C, D...;
- alţi factori epidemici (bacterieni, parazitari, micotici).
- factorii toxici (toxice industriale, toxice vegetale, toxice medicamentoase).

În Moldova, hepatitele cronice la copii sunt determinate în majoritatea cazurilor de viruşii hepatici B, C, D.

Sugarii dezvoltă o hepatită cronică virală latentă, cu o antigenemie persistentă ce prezintă aşa-numita hepatită cronică primară. Unii din ei pot face forma clinică severă de hepatită cronică activă.

În cazul în care HC apare la un interval mare de la hepatita virală acută, se poate considera că ea (HC) este produsă de alţi agenţi hepatotropi. Însă nici în asemenea cazuri nu se poate face abstracţie de la factorul viral iniţial. Bolnavii care suportă hepatită virală acută pot să rămână cu mici leziuni inflamatorii neevolutive, la care a survenit o nouă infecţie virală, sau alţi factori hepatotoxici care au agravat procesul inflamator în ficat.

Procentul cronicizării se măreşte şi în cazul hepatitei virale produse de doi sau mai mulţi viruşi hepatici. Astfel, în hepatita virală B, suprainfecţia cu virusul D sporeşte posibilitatea cronicizării până la 70%.

Suprainfecţia cu HVD (Delta) poate converti cazuri de hepatită cronică cu HVB asimptomatice sau uşoare în hepatite cronice active, cu evoluţie severă spre ciroză. S-a relevat că prezenţa unei infecţii cu virusul D la purtătorii cronici de AgHB constituie un risc de cronicizare de 4 ori mai mare în raport cu ceilalţi purtători de AgHBs.

Factorii favorizanţi ai cronicizării hepatitelor virale acute pot fi clasificaţi, în funcţie de momentul intervenţiei lor, în:

1. Factori care intervin anterior hepatitei acute:
   - boli infecţioase;
   - boli parazitare;
   - boli intestinale;
   - malformaţii congenitale ale căilor biliare, inflamaţia lor;
   - contactul cu variante toxice (industriale, vegetale, medicamente);
   - factorii genetici: la anumite tipuri de histocompatibilitate, şi anume HLA – BW55 şi HLA-CW4, hepatita se cronicizează mai frecvent şi cu manifestări autoimune.
2. Factori care intervin în cursul evoluţiei hepatitei acute:
   - diagnostic şi tratament tardiv;
   - nerespectarea regimului zilei şi dietetic;
   - infecţii intercurente (virale sau bacteriene);
   - externare prematură.

S-a constatat de asemenea că hepatita cronică se formeaza frecvent în urma hepatitei virale fruste sau inaparente.

3. Factori care intervin după hepatita virală acută (în convalescentă sau mai târziu):

- reluarea prematură a activităţii (şcoală, joc, sport);
- abateri dietetice;
- tulburări digestive cronice (colite, inflamaţii ale căilor biliare);
- boli intercurente şi contagioase;
- parazitoze intestinale;
- factori toxici etc.

Cronologia bolii constituie unul dintre elementele esenţiale ale diagnosticului de hepatită cronică. El se admite la un caz de boală cu evoluţie clinică şi hipertransaminazemie nu mai mică de 6 luni de la debutul hepatitei virale acute.

Se estimează că hepatita virală acută survenită pe ficat sănătos nu devine cronică mai devreme de 6 luni, pe ficatul anterior lezat poate evolua spre cronicizare la un interval mai scurt de timp.

S-a constatat că la copii formele acute durează 2-3 luni, formele prelungite – 3-6 luni, iar persistenţa după 6 luni a semnelor clinice şi modificărilor biochimice conferă hepatitei caracter de boală cronică.

Factorii cu valoare predictivă pentru cronicizare sunt:

- persistenţa AgHBs (antigenemiei) peste 6-8 săptămâni de la debutul bolii, în special titruri reduse de AgHBs;
- niveluri crescute şi persistente de ALT după 4-8 săptămâni de boală;
- forma clinică severă în boala acută;
- persistenţa hiperbilirubinemiei după 4-8 săptămâni.

Există un număr mare de copii bolnavi (inclusiv sugari) cu hepatită virală cronică, constatată prin manifestări clinice şi biologice, precum şi prin AgHBs determinat, care nu au observat dacă au făcut anterior hepatită virală acută, aceasta, posibil, evoluând lent în forme anicterice sau inaparente. E vorba despre aşanumita hepatită cronică „primară", care, după cum s-a relatat, este posibilă la sugari (molipsirea antenatală).

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE

Principiile de bază ale clasificării hepatitelor cronice elaborate de Asociaţia Europeană a Hepatologilor (1968) şi susţinute de Congresul hepatologilor din Europa şi USA (Mehico, 1974) erau cele morfologice. Au fost adaptate două forme:

A. Hepatita cronică persistentă (sin. inflamativă, benignă).

B. Hepatita cronică activă (sin. agresivă, distructivă). Bliuger şi alţii au propus încă două forme:

C. Hepatita cronică lobulară.

D. Hepatita cronică colestatică.

O nouă clasificare a hepatitelor cronice a fost elaborată şi aprobată de Congresul de gastroenterologie la Los-Angeles în a. 1994. Conform acestei clasificări, hepatitele cronice se divizează după etiopatogenia lor, gradul de activitate, faza procesului viral, modificăriile morfologice.

CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE (1994)

I. Conform criteriilor etiopatogenice:
- Hepatită cronică virală B, C, D, asocieri (B şi C, B, C şi D) etc.
- Hepatită cronică virală neprecizată.
- Hepatită cronică criptogenă.
- Hepatită cronică autoimună.
- Hepatită cronică drog-indusă (medicamentoasă).

II. Conform gradului de activitate:
- Minimă (gradul I).
- Moderată (gr. II).
- Maximă (gr. III).

Poate fi şi neactivă.

III. Conform modificărilor morfologice:

0 – fără fibroză.

1 – fibroză periportală minimă.

2 – fibroză moderată cu septuri portoportale.

3 – fibroză accentuată cu septuri portocentrale.

4 – ciroză hepatică.

IV. Conform fazei procesului viral:
- Faza replicativă.
- Faza integrativă.

Hepatita cronică virală în fazele integrativă şi replicativă gr. I de activitate corespunde hepatitei cronice virale persistente, iar hepatita cronică virală în faza replicativă gr. II şi III de activitate – hepatitei cronice virale active.

Sindroamele clinice ale HC şi semnele lor caracteristice

1. Sindromul asteno-vegetativ: slăbiciune, fatigabilitate, iritabilitate, insomnie.

2. Sindromul dispeptic: inapetenţă, intoleranţă alimentară faţă de grăsimi şi alte alimente greu digestibile, greţuri, constipaţii.

3. Sindromul algic: dureri surde în hipocondrul drept, intense, sâcâitoare cu intensificare la efort fizic şi în caz de nerespectare a regimului dietetic. Senzaţie de greutate, plenitudine în rebordul costal drept.

4. Sindromul hemoragic: epistaxis, gingivoragii, echimoze etc.

5. Sindromul colestatic: icter, prurită, urină hipercromă, materii fecale acolice.

Hepatomegalia este prezentă în toate formele clinice ale HC, splenomegalia – doar în HC activă. Ficatul este consistent, uşor dureros la palpare, are suprafaţa netedă (mai rar neregulată), marginea anterioară ascuţită. În formele active se determină semne extrahepatice (steluţe vasculare, eritem palmar şi plantar, reţea venoasă dilatată).

În plan biologic sunt caracteristice 4 sindroame:

1. Citolitic, care se manifestă prin creşterea valorilor ALT, AST, aldolazei monofosfat, aldolazei 1,6-difosfat, LDG etc.

2. Mezenchimal, pentru care sunt caracteristice hipergamaglobulinemia, hiperimunoglobulinemia (în special a IgG), VSH accelerată; testul cu timol majorat sau redus, limfocitele T, B şi subpopulaţiile lor modificate, prezenţa anticorpilor antimitocondriali şi la musculatura netedă etc.

3. Colestatic cu următoarele semne: hiperbilirubinemie din contul fracţiei conjugate, valorile fosfatazei alcaline, colesterolului şi a ß-lipoproteidelor majorate.

4. Hepatodepresiv (hepatopriv), care se caracterizează prin: hipoalbuminemie, hipoprotrombinemie, scaderea B-lipoproteidelor.

Hepatita cronică neactivă sau cu activitate minimă

Morfologic prezintă infiltraţie inflamatorie difuză portală cu arhitectura lobulară păstrată, cu fibroză discretă sau absentă, fără tendinţă de evoluţie cirogenă.

Tabloul histopatologic al maladiei este următorul: infiltraţie limfocitară a spaţiului portal care, fiind lărgit, nu se deformează, fibroză discretă sau absentă, necroza hepatocitară lipseşte sau este puţin intensă, cu rare punţi între lobuli, arhitectura lobulară păstrată.

Leziunile numite pot fi observate pe parcursul anilor fără tendinţă de progresare şi evoluţie cirogenă.

Unii autori presupun transformarea hepatitei cronice persistente în hepatita cronică activă cu evoluţie cirogenă (frecventă la hepatita cronică activă cu lipsa de $AgHB_s$).

Tabloul clinic. Hepatita cronică neactivă sau cu activitate minimă prezintă simptomatologie clinică discretă, evoluţie predominant latentă, benignă cu acutizări rare, mai frecvent enzimatice; hepatomegalie frecventă, dar puţin pronunţată, ficatul se află la 2-3 cm sub rebordul costal, e dur, elastic, neted, nedureros sau puţin sensibil la palpare. Uneori se înregistrează splenomegalie. Simptomele asteno-vegetativ şi dispeptic sunt slab pronunţate. Sindromul hemoragic (hemoragii nazale etc.), steluţele vasculare lipsesc.

Date biochimice: valorile ALT mărite de 2-3 ori, hipoalbuminemie, hipergloobulinemie, teste de coagulare cu valori normale, bilirubinemie crescută în recrudescenţă. Ambele bilirubine sunt crescute, dar predomină în general cea conjugată.

Tabloul imunologic se caracterizează prin: T-limfocite uşor scăzute, titrul de anticorpi către lipoproteida hepatică mărit de 2-3 ori, imunoglobulinele A şi M uşor crescute, hipersupresie moderată, sensibilzarea limfocitelor T către lipoproteida hepatică, citotoxicitatea celulelor K sporită (35%, valori normale – 25%).

Hepatita cronică activă (HCA)

HCA este o variantă aparte a hepatitei cronice cu tendinţa spre progresare şi de evoluţie cirogenă. HCA poate apărea la orice vârstă. Durata intervalului după hepatita virală acută şi instalarea hepatitei cronice, practic, variază între 6-9-12 luni. Hepatita virală D la purtători cronici de AgHBs, de obicei, trece în formă cronică într-un termen mai scurt. Morfologic, HCA prezintă infiltraţie inflamatorie difuză periportală.

Tabloul histopatologic:

- extinderea infiltratului inflamator (cu un număr considerabil de celule plasmatice) prin debordarea spaţiului portal, erodarea membranei limitante a lobului şi pătrunderea între hepatocite, formând septuri intralobulare;
- producerea de focare de necroză hepatocitară parcelară periportală. În subforma moderată, necroza este mai puţin intensă, cu rare punţi între lobuli, pe când în subforma severă, progresivă leziunile sunt maxime;
- fibroză de diferit grad, punctul de plecare al căreia fiind ţesutul mezenchimal din spaţiul portal;
- arhitectura hepatică este dezorganizată;
- paralel cu progresarea necrozei şi fibrozei hepatice apar focare de regenerare nodulară caracteristice cirozei hepatice.

TABLOUL CLINIC. Sunt caracteristice următoarele semne:

- bolnavul apare evident afectat, pierde în greutate;
- indispoziţie, slăbiciune, oboseală;
- sindromul dispeptic este pronunţat la 60-80% din bolnavi;
- inapetenţă, meteorism, scaune neregulate, hepatalgii, senzaţie de presiune şi plenitudine în hipocondrul drept şi în epigastru, greţuri, diaree, vârsături biliare;
- icter de diverse grade;
- hepatomegalie (99%) (ficatul dur, sensibil la palpare, neted);
- splenomegalie dură (1/2 din cazuri);
- steluţe vasculare, pigmentare cutanată în focare, eritem palmar, mai bine pronunţate în stadiile tardive de boală;
- dereglări de coagulare sangvină (hemoragii cutanate, hemoragii nazale, gingivoragii etc.);
- artralgii (2%), rareori – exantem, vasculite, glomerulonefrită;
- anemie frecvent normocromă.

Hepatita cronică activă poate fi AgHBs-pozitivă şi AgHBs-negativă. Formele clinice fără AgHBs posedă un tablou clinic mai manifestat şi evoluţie progresivă spre ciroză hepatică, iar cele cu AgHBs clinic sunt mai puţin manifeste.

Date biochimice: valorile ALT sunt crescute considerabil (de 5-10 ori); disproteinemie – scăderea albuminelor, mărirea substanţială a gamaglobulinelor (care se accentuează prin creşterea marcată de IgG); bilirubinemie totală crescută (predomină bilirubina conjugată); teste de coagulare modificate; timolul înregistrează cifre de 20 u/ml sau mai mult; VSH moderat accelerată.

Tabloul imunologic:

- activitatea slabă a imunităţii celulare;
- complexe imune, responsabile de leziuni celulare (citoliză) care determină leziuni tisulare extrahepatice:

a) vasculare (vasculite, periarterită nodoasă);

b) renale (glomerulonefrită);

c) cutanate (acrodermatită papuloasă infantilă – boala Gianotti).
- limfocitele T scăzute;
- coeficientul T-helper/ T-supresor subunitar;
- citotoxicitatea celulelor K crescută (45%, norma fiind 25%);
- hiperimunoglobulinemie G, A şi M;
- titrul de anticorpi către lipoproteida hepatică atinge un nivel înalt (1:11000 şi mai mare), marcând procesul autoimun;
- sensibilizarea majoră a limfocitelor T de către lipoproteida hepatică.

EVOLUŢIE. Hepatita cronică virală B şi D la copii evoluează în 3 faze: de replicare (A), seroconversie (B) şi integrare (C) (*tabelul 13*).

Tabelul 13

Evoluţia hepatitei cronice virale B

Faze			
A	B	C	D
Replicarea virală	Seroconversia	De integrare	Reactivitarea
AgHBs +		AgHBs +	Ag HBs +
HVB ADN +		HVB ADN –	HVB ADN +
AgHBe +	AgHBe → anti HBe +		AgHBe +
anti HBe –	anti HBe+	anti HBe+	anti HBe + –
ALT normală	ALT↑	ALT normală	ALT↑

În faza replicativă se înregistrează: AgHBs +, HVB ADN +, AgHBe şi un răspuns imun insuficient (anti HBe -), ALAT e normală. Modificările morfologice sunt moderate (activitate de gr. II). Durează mai mulţi ani, bolnavul fiind deosebit de contagios.

Faza a doua, seroconversia, este marcată prin diminuarea replicării virale în urma răspunsului imun (anti HBe +). Sporeşte activitatea procesului în ficat, se înregistrează hipertransaminazemie.

În faza a treia, de integrare, răspunsul imun este deplin, iar replicarea virusului este slabă sau absentă. Profilul serologic: AgHBs este permanent prezent, AgHBe şi HBV ADN (markeri ai replicării virale) – absenţi. Este prezent anti HBe. ALAT prezintă valorile normale sau uşor crescute. Histomorfologic, în această fază HC se prezintă inactivă. Bolnavul nu este contagios. Pe parcursul fazei a treia pot surveni două situaţii:

a) AgHBs dispare şi apare anti HBs, ceea ce se întâmplă foarte rar;
b) reactivarea infecţiei – reapariţia AgHBe şi HVB ADN şi a hipertransaminazemiei, bolnavul devenind iarăşi contagios.

Confirmând diagnosticul HC, este necesar de a indica faza replicativă sau integrativă şi prezenţa markerilor replicării virale (AgHBe şi HVB ADN), la fel şi anti HBe, anti HVD IgM, anti HCV IgM.

Gradul de activitate a hepatitei cronice cu predominarea sindromului citolitic poate fi apreciat după indicii din *tabelul 14*, iar cu predominarea sindromului colestatic după cei din *tabelul 15*.

Tabelul 14

Gradul de activitate a hepatitei cronice cu predominarea sindromului citolitic predominant

Gradul de activitate a HC	Encefalopatie hepatică	ALAT depăşeşte valorile normale	Coeficientul albumino-globulinic (N-3,0)	Indicele protrombinei serice
I	abs	De 2ori	2,5	60
II	+	De 3-4 ori	2,4-2,0	60-50
III	++	De 5 ori	2,0	50

Tabelul 15

Gradul de activitate a HC cu sindrom colestatic predominant

Gradul de activitate	Prurita	Bilirubina (N-20 µm/1)	GTP (glutamat transpeptidaza)	Fosfataza alcalină	ALT depăşeşte valorile normale (N-40UI/l
I	+	< 100	< 100	< 15	de2ori
II	++	100-200	100-200	15-30	de 3-5 ori
III	+++	>200	>200	>30	5 ori

DIAGNOSTIC. Diagnosticul hepatitei cronice se bazează pe:

I. **Anamneza bolii.** Se precizează durata şi evoluţia bolii, caracterul perioadei acute (manifestări clinice, hepatomegalie, investigaţii pe parcurs), tratamentul etc.

II. **Anamneza epidemiologică** (în antecedente: hepatită virală acută, transfuzii de sânge şi derivaţi, intervenţii parenterale, chirurgicale şi stomatologice, cazuri de hepatită virală sau purtători de AgHBs în familie etc.).

III. **Date clinice.**

IV. **Examene paraclinice**

- **investigaţii de „primă linie"** (hemograma, bilirubina serică şi fracţiile ei, ALT, AST, testul cu timol şi sublimat, proteina totală şi fracţiile proteice, B-lipoproteidele, colesterolul, fosfataza alcalină, ureea, coagulograma, ionograma).

Valorile transaminazelor au importanţă:

- la stabilirea diagnosticului pozitiv;
- la aprecierea stadiului bolii;
- la aprecierea eficienţei tratamentului sau recăderii;
- la suprapunerea noilor factori de agresiune (virali, toxici etc.).

V. **Examenul imunologic** (imunoglobuline G,M,A, limfocite T şi subpopulaţiile, limfocite B, CIC).

VI. **Examenul virusologic (PCR – ADN HVB, ARN HVC).**

VII. **Examenul serologic** (*tabelele 16, 17*).

Tabelul 16

Markerii serici ai HVB în infecţia acută şi infecţia cronică virală B (virus non mutant)

Markerii	Infecţia acută	Infecţia cronică faza replicativă	Infecţia cronică faza integrativă
AgHBs	+	+	+
anti HBc IgM	+	-	-
AgHbe		+	-
anti Hbe		-	+
HVB ADN		+	-

Notă: Cercetarea AgHBe, anti HBe şi HVB ADN este inutilă în caz de infecţie acută.

Tabelul 17

Markerii serici ai HVB şi HVD în coinfecţie acută, suprainfecţie acută şi infecţie cronică virală B – D

Markerii	Coinfecţie acută	Suprainfecţie acută	Infecţie cronică B-D
AgHBs	+	+	+
AgHBe	+	abs.	abs.
anti HBc IgM	+	abs.	abs.
anti Hbe		+	+
HVB ADN		-	abs.
anti HVD IgM	+	+	+
anti HVD total	+/-	+/-	+
HVD ARN	+	+	+

Notă: Cercetarea AgHBe şi anti HBe, HVB ADN este inutilă în caz de infecţie acută.

Diagnosticul hepatitei cronice virale C în faza integrativă se stabileşte în bază de: hepatomegalie neînsemnată (până la 2 cm mai mult de normă), transaminaze normale, anti HCV pozitiv şi ARN viral negativ; **în fază replicativă** în bază de: date clinice şi paraclinice, hipertransaminazemie, prezenţa de anti HCV şi ARN viral. Anti HCV IgM indică replicarea virală.

VIII. Examenul instrumental (ultrasonografia organelor interne, scanografia ficatului şi a splinei, elastografia ficatului, fibroscanarea ficatului etc.).

Formulând diagnosticul hepatitei cronice virale, este necesar de a indica faza (integrativă sau replicativă) a procesului şi gradul de activitate (*tabelul 18*).

Hepatita cronică virală în faza integrativă este o hepatită neactivă, cu o evoluţie benignă şi simptome clinice minime, transaminazele sunt în limita valorilor normale.

Hepatita cronică virală în faza replicativă se stabileşte în baza datelor clinice şi paraclinice, hipertransaminazemiei sporite, markerilor replicării virale.

Tabelul 18

Diagnosticul hepatitei cronice virale conform gradului de activitate

Date clinice şi paraclinice	HC de activitate minimă	HC de activitate moderată	HC de activitate maximă
1. Sindroame clinice	Astenovegetativ şi dispeptic minimal pronunţate	Astenovegetativ, dispeptic, dolor şi hemoragic (epistaxis)	Astenoneurotic (oboseală, cefalee), astenovegetativ (crize vegetative), dispeptic, algic, hemoragic (epistaxis, echimoze)
2. Hepatomegalie	+3 cm	+4 cm	>4 cm
3. Splenomegalie	Abs	Rareori +2-3 cm	Frecventă
4. Semne extrahepatice	Abs.	Rareori	Frecvente
5. Encefalopatie hepatică	Abs.	Abs.	Schimbare de comportament
6. Icter scleral şi cutanat	Abs.	Abs.	Rareori
7. Anemie, trombocitopenie	Abs.	Abs.	Uşoară
8. Transaminazemie (depăşesc norma)	De 2 ori	De 3-4 ori	>5 ori
9. Coeficientul albumin gamaglobulină (N=3,0)	2,5	2,4-2,0	2,0
10. Indicele protrombinic (N- 80-100%)	N	N	N sau puţin scăzut (60-70%)
11. Statutul imun: - complexe imunocirculante (N – 74 U)	N N	Uşor dereglat N	Dereglat Uşor majorate
- IgG	N	Uşor crescute	Crescute
- T-helperi	N	Scădere	Scădere
-T-supresori	N	Sporire	Creştere considerablă
- B limfocite active	N	N	Valori crescute
12. USG	Schimbări difuze ale ficatului	Schimbări difuze ale ficatului, vasele hepatice, de regulă, nu sunt dilatate şi îngroşate	Schimbări difuze ale ficatului, vasele posibil puţin dilatate
13. Scanografia ficatului, splinei	-	-	Splina captează Tc 99 moderat
14. Morfologic	Fibroză periportală neînsemnată	Fibroză moderată cu septuri portoportale	Fibroză exprimată cu septuri portocentrale

introduce intrarectal, doza fiind de 500 000 UI de două ori pe zi copiilor în vârstă până la 7 ani, apoi 14 zile de 3 ori pe săptămână – 5,5 luni. Doza se dublează celor mai mari de 7 ani până la 14 ani.

Răspunsul pozitiv la interferon este transformarea HC tipul replicativ în tipul integrativ (dispariţia AgHBe cu seroconversie la anti HBe, dispariţia ADN-ui viral şi a AgHBs (răspunsul este incomplet, dacă AgHBs mai persistă). Se ameliorează starea bolnavului, tabloul morfologic, ALT. Conform datelor din literatura mondială, rezultate pozitive la terapia cu interferon a HC au fost obţinute în 20-40% din cazuri. În caz de reactiviare a procesului infecţios, se recomandă cure repetate cu interferon (doze mai mari pentru un timp mai îndelungat).

Actualmente în tratamentul HC se utilizează interferon pegilat (preparat cu efect retard prin tratare cu polietilen-glicol) – peginterferon alfa-2a (pegasis) la adulţi – 180 μg s.c. o dată pe săptămână şi peginterferon alfa-2b (pegintron) la copii de la vârsta de 3 ani – 0,5-1,5 μg/kg/săptămână s.c., 6-12 luni în asociere cu lamivudină în HCB şi cu ribavirină în HCC. În practica pediatrică în perspectivă se vor utiliza inductori de interferon (cicloferon, neovir).

III. Imunoterapia este indicată în HC fără component autoimun manifest. Se utilizează preparatele timusului (timalină, timogen, T-activină), nucleinat de sodiu, Levamisol, Imunal etc., care stimulează imunitatea celulară. Aceste preparate pot fi administrate în asociere cu interferonul, intensificând efectul lui.

În HC cu component autoimun manifest imunostimulatoarele pot stimula procesul autoimun. În aşa cazuri sunt indicate imunosupresoare – prednisolon cu doze între 0,5 şi 2-3 mg/kg/24 de ore, 2-3 luni, până la remisiunea deplină clinico-biologică, apoi se reduce treptat până la doza de menţinere (1/4 din doza iniţială) pe parcursul a 2 ani sau alte imunosupresoare.

Terapia cu prednisolon iniţială poate fi binevenită şi la bolnavii cu hepatită virală cronică care nu răspund la interferon.

IV. În toate formele HC se utilizează, de regulă, **terapia convenţională:**

1. Hepatoprotectoare: flavonoizi (silibor, carsil, legalon, silimarină, hepatofalc etc.), stabilizatori de membrană cu efect antioxidant, normalizează metabolismul fosfolipidelor, lipidelor; riboxină, citocrom-c, esenţiale, trofopar, hepasteril, aminosteril etc.; multivitamine;
2. Preparate ce ameliorează digestia (eubiotice, enzime).
3. Antibiotice perorale pentru inhibarea florei intestinale (ampicilina, amoxicilina).
4. Terapia sindromală: a) în sindromul citolitic – preparate proteice (albumina 10-15%), plasmă, factori de coagulare.
5. Terapia de dezintoxicare (glucoză 5-10%, sol. Ringer); în sindromul colestatic: acid ursodezoxicholic, enteroabsorbante, hemosorbţie etc.
6. Fitoterapia (hepatofalc, liv-52 etc.).

DISPENSARIZARE. Bolnavii cu hepatită cronică inactivă se dispensarizează o dată la 6 luni. Dispensarizarea include: inspecţa clinică, probele hepatice, hemoleucograma. Bolnavilor li se recomandă:

1. Regimul igienodietetic (masa nr. 5, toată viaţa).
2. Fierturi de ierburi colechinetice 10 zile lunar.
3. Asanarea focarelor de infecţie (ORL, stomatolog etc.).
4. Cultura fizică curativă.
5. Tratamentul balneo-sanatorial cu folosirea apelor minerale.
6. Vaccinări conform calendarului vaccinal.
7. Evidenţa la pediatru şi hepatolog.

Bolnavii cu hepatită cronică activă se dispensarizează lunar sau chiar de două ori pe lună. Dispensarizarea include: inspecţia clinică, probele hepatice, la fiecare 3 luni examenul imunologic, markerii de replicare virală.

Recomandări pentru aceşti bolnavi:

1. Tratament de susţinere cu preparate antivirale.
2. Regim igienodietetic strict.
3. Şcolarizarea (anul I – se întrerupe, anul II – la domiciliu) în funcţie de activitatea procesului.
4. Vaccinările şi tratamentul balneo-sanatorial sunt contraindicate.
5. Evidenţa la infecţionist şi pediatru.

YERSINIOZELE (CIM: A04.6, A28.2)

Yersinioza intestinală (YI) şi pseudotuberculoza (în continuare yersiniozele) sunt boli infecţioase din grupul zooantroponozelor, care se caracterizează prin generalizarea procesului infecţios, afectarea complexă a organelor interne, în special a sistemului gastrointestinal, în comun cu multitudinea de afecţiuni toxialergice.

În 1972, prin hotărârea Comitetului Internaţional de nomenclatură, au fost catalogate 6 specii de Yersinia, dintre care doar 3 provoacă boală la om: Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica şi Yersinia pestis. Actualmente se cunosc 6 serovariante serologice ale Y. Pseudotuberculosis şi peste 60 de serovariante de Y.enterocolitica.

Yersinioza intestinală şi pseudotuberculoza (PT) sunt unificate prin comunitatea genetică a agenţilor patogeni, manifestările morfopatologice şi clinice, particularităţile epidemiologice şi diagnosticul de laborator.

Agentul cauzal al pseudotuberculozei a fost descoperit de savanţii francezi L. Malassez şi W. Vignal în 1883. Termenul „pseudotuberculoza" a fost introdus în literatura medicală în 1885 de C. Eberth. Până în 1970 acest agent patogen a fost clasificat în genul Pasteurella (P. pseudotuberculozis). Ulterior, având în vedere asemănarea agentului patogen cu bacilul pestei (Yersinia pestis), el a fost inclus în genul Yersinia.

O nouă etapă în studierea pseudotuberculozei a luat început în 1959, când în Vladivostok s-a declanşat o erupţie epidemică a unei boli necunoscute anterior, care la majoritatea bolnavilor era însoţită de exantem scarlatiniform şi alte manifestări clinice. Se îmbolnăveau atât copiii cât şi adulţii, mai ales în colectivităţi cu bloc alimentar comun.

Ulterior I. Grunin, G. Somov şi I. Zalmover (1960), cercetând materialele acestei erupţii, au propus ca infecţia sa fie numită „febră scarlatiniformă din Extremul Orient" din motivul asemănării acesteia cu scarlatina.

Agentul patogen al YI a fost descoperit în 1939, în SUA, de Y. Schleifstein şi M. Coleman, şi numit „microb neidentificat, asemănător cu Yersinia pseudotuberculosis". Bacilul Yersinia poartă numele bacteriologului elveţian A.Yersena, care a descoperit agentul patogen al pestei (1894).

Primele cazuri de boală sunt descrise la pacienţii cu limfadenită mezenterică, apendicită, enterită (1962-1964). Din 1967 agentul patogen este denumit Y. enterocolitica şi clasificat în genul Yersinia, unde anterior au fost incluse Y.pestis şi Y. pseudotuberculosis.

ETIOLOGIE. Yersinia enterocolitica, ca şi agentul cauzal al pseudotuberculozei, face parte din familia Enterobacteriaceae, genul Yersinia. Este un bacil gram-negativ, cu dimensiuni mici de 1,0-2,9 nm, necapsulat, flagelat, facultativ erob, creşte pe medii nutritive obişnuite. Conţine antigenul somatic „O" şi flagelar „H". La serotipurile virulente s-au mai depistat antigenii W şi V. În baza antigenului somatic „O", se cunosc peste 60 de variante serologice. Importanţă epidemiologică au serotipurile 0:3, 0:5, 0:6, 0:30, 0:7, 0:8. În Republica Moldova mai frecvent se depistează variantele 0:3, 0:5. Y.enterocolitica, ca şi Y.pseudotuberculosis, se păstrează îndelungat la temperaturi de 4-18^{0}C, se multiplică activ în legume, plante rădăcinoase şi alte produse alimentare. Bacilul este sensibil la temperaturi ridicate (la fierbere se distruge în 30-40 de secunde), este sensibil la razele ultraviolete solare şi uscăciune, la substanţe dezinfectante.

EPIDEMIOLOGIE. Yersiniozele au o răspândire universală, realizând o pondere de la 0,4 până la 16,0-22% din structura BDA în diferite ţări. YI este larg raspândită în mediul ambiant. Posedă calităţi saprofite şi două medii naturale de viaţă: organismul animalelor cu sânge cald şi mediul extern.

Sursă de infecţie – omul bolnav, purtătorii sănătoşi de infecţie şi unele animale (bovinele, porcinele etc.). Bolnavii şi animalele sunt contagioase pe tot parcursul bolii. Perioada de contagiune poate fi îndelungată (2-3 luni şi mai mult). Ca rezervor de germeni sunt incluse şi rozătoarele, mediul ambiant.

Transmiterea infecţiei are loc pe cale alimentară, prin intermediul produselor de carne, lactate contaminate, apă, legume, plante rădăcinoase ş.a. Rozătoarele mici infectează produsele alimentare, apa, obiectele din jur, solul, unde yersiniile se multiplică intens la temperaturi joase.

Transmiterea de la om la om are loc prin mâini, veselă, obiecte contaminate. Este posibilă şi infectarea pe cale aeriană.

Receptivitate. Yersinioza cu Y. enterocolitica se înregistrează la toate grupele de vârstă, mai frecvent la copii de 1-4 ani. În pseudotuberculoză, incidenţa sporită este în grupele de vârstă după 3 ani şi printre adulţii după 50 de ani.

Yersiniozele se înregistrează pe parcursul anului cu incidenţă sporită în lunile reci (toamna-iarna).

Maladia are caracter sporadic sau de grup în familii, unde se înregistrează focare de infecţie acută.

Ca şi în alte infecţii cu caracter generalizat, în yersinioze se formează imunitate activă. Pot avea loc îmbolnăviri repetate produse de alte variante serologice ale agentului patogen.

PATOGENIE. Pătrunzând în organism odată cu alimentele, cu apa sau prin contact direct (doza infectantă fiind sub 10 bacili), Yersiniile depăşesc bariera gastrică, ajung în ileon (aria ileo-cecală), unde invadează mucoasa şi formaţiunile limfatice regionale şi, multiplicându-se, favorizează dezvoltarea ileitei terminale ***(faza enterală)***. Caracterul inflamaţiei poate fi de la cataral la ulcero-necrotic. Aşa cum microbul are particularităţi enterotoxigene şi de invazie, ulterior afectează ganglionii limfatici mezenterici unde formează focare de necroză şi microabcese ***(faza infecţiei regionale)***. În procesul patologic pot fi implicate apendicele şi cecul. Frecvent maladia poate fi stopată la primele faze ***(faza enterală sau faza infecţiei regionale)***. La persoane imunodeprimate şi la copii mici e posibilă pătrunderea microbilor şi toxinelor în sânge cu afectarea toxico-alergică a diferitor organe şi sisteme ***(faza parenchimatoasă)***. Rareori la aceşti bolnavi se declanşează septicemia. E posibilă generalizarea repetată a infecţiei cu apariţia acutizărilor şi recăderilor, aşa cum Yersinia poate persista în ganglionii limfatici şi macrofage timp îndelungat. Factorul alergic concomitent cu factorul infecţios şi toxic prezintă un rol important în sensibilizarea organismului la unele persoane (tip genetic HLA-B-27), la care se pot declanşa procese autoimune: eritem nodos, sindromul Reiter, artrite, miocardită, miozite. Structura antigenică a Yersiniei enterocolitica este similară antigenului de histocompatibilitate HLA-B-27, care se depistează la aşa bolnavi în 90% din cazuri, în comparaţie cu 14% din populaţia comună.

TABLOUL CLINIC. Perioada de incubaţie durează 2-14 zile în YI şi 3-18 zile în pseudotuberculoză. Debutul bolii este acut şi se caracterizează printr-un tablou clinic polimorf. În primele zile de boală **(perioada de prodrom),** apar semne de afectare a tractului gastrointestinal (dureri abdominale, vome, diaree) însoţite de manifestări toxiinfecţioase – febră, cefalee, insomnie, erupţii cutanate, semne de abdomen acut, pot fi semne de catar respirator. Intensitatea şi frecvenţa manifestărilor enumerate se marchează la a 3-a – a 10-a zi din debut. La finele primei săptămâni – în a doua săptămână **(perioada de stare),** semnele majore de boală (anorexia, slăbiciuni generale, semnele dispeptice, diareea, durerile abdominale) se menţin. Concomitent se atestă semne de generalizare a procesului infecţios: hepatită parenchimatoasă, artrită, splenomegalie. Cedează semnele catarale, hiperemia şi edemul feţei. Simptomele de „mănuşi", „ciorapi", dacă au apărut în debutul bolii, dispar.

Febra apare în toate cazurile la bolnavii cu yersinioză din primele zile de boală. Ascensiunea maximă se atestă în prima săptămână de boală. Durata ferbrei în medie e de 10 zile, în funcţie de forma clinică a bolii.

Intensitatea manifestărilor dispeptice este determinată de vârsta bolnavului şi modul de infectare. Frecvent YI la copilul mic sub 5 ani evaluează cu enterită sau

enterocolită. La copiii mai mari, sindromul dispeptic se întâlneşte rareori. Voma repetată apare în debutul bolii.

Diareea – simptomul de bază în YI frecvent la copilul mic – apare din primele zile de boală şi durează 3-7 zile. Scaunele sunt apoase sau semilichide cu mucozităţi. Apar semne de deshidratare.

Durerile abdominale – pot fi singurul semn de afectare a sistemului digestiv. Au caracter difuz sau localizat, în regiunea ileacă dreaptă şi sub rebordul costal. Abdomenul este balonat, garguiment. Se palpează ganglionii limfatici mezenterici dureroşi.

Sindromul pseudoapendicular se manifestă la copii mai mari de 7 ani. Frecvent la bolnavii operaţi de apendicită se atestă mezadenită.

Exantemul se înregistrează frecvent în pseudotuberculoză şi doar la 1/3 din bolnavi în YI, mai evident la copilul mare. Erupţia cutanată poate fi scarlatiniformă sau rujeoliformă. Apare la a 2-a – a 6-a zi din debut cu localizare preferenţială pe faţă şi gât (sindrom de capişon) şi pe părţile distale ale membrelor, pe mâini şi picioare (simptom „mănuşi" şi „ciorapi"). La copilul mic, erupţia este neabundentă, roz-pală, localizată în plicile cutanate sau în regiunea articulaţiilor mari. Se pot observa şi erupţii hemoragice. Examenul se menţine nu mai mult de 3 zile, rareori câteva ore, cu descuamare tărâţoasă, rareori „în lambouri" pe palme şi plante.

Hepatosplenomegalia apare frecvent în debutul bolii şi se păstrează 1-2 săptămâni, fiind însoţită de hipertransaminazemie (ALT, AST), disproteinemie. Icterul pielii şi al sclerelor se manifestă la 10% din bolnavi.

Sindromul artralgic se manifestă aproape la jumătate din copiii cu pseudotuberculoză, artrita – la 10% din bolnavi. Durerea în articulaţiile genunchiului este intensă; tumefierea şi limitarea mişcărilor sunt semne de referinţă în yersinioză forma generalizată.

Sindromul cataral respirator se manifestă la copii mici din primele zile de boală prin hiperemia pilierilor, granulaţia faringelui posterior, rinită, tuse.

În PT semnele-cheie includ exantemul scarlatinos şi ciclul lingual – limbă „zmeurie".

Din partea aparatului cardiovascular, manifestările sunt mai pronunţate în perioada de stare: hipertensiune arterială, tahicardie, apoi bradicardie. În cazuri grave apare miocardita pseudotuberculoză. Limfoadenopatia se determină frecvent la copii, dar fără modificări patologice pronunţate.

Afectarea oftalmică are loc uneori în debutul bolii – conjunctivită şi sclerită, care persistă 2-4 zile.

Modificările hematologice sunt mai evidente în perioada de stare a bolii, îndeosebi în formele grave. Se determină leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie, VSH accelerată.

Perioada de convalescenţă survine la a 2-a – a 3-a lună de la debutul bolii.

Clasificarea formelor clinice ale yersiniozelor la copii este prezentată în *tabelul 19*.

Tabelul 19

Clasificarea formelor clinice ale yersiniozelor

După tip	Forma bolii	Evoluţie
Tipică: – Gastrointestinală – Abdominală – Generalizată septică – Forma secundară infecţioasă alergică	Uşoară Medie Severă **Criterii de severitate:** – Intensitatea sindromului toxic – Gradul leziunilor hepatice – Caracterul şi intensitatea erupţiilor – Intensitatea sindromului diareic şi gradul de deshidratare – Caracterul şi intensitatea sindromului abdominal, artralgic etc.	Ciclică, acută Cu acutizări şi recidive Cu complicaţii
Atipică	Frustă Inaparentă	Cronică

Forma uşoară (8%) se caracterizează prin sindrom de intoxicaţie slab pronunţat, febră moderată (>38°C), vomă, greţuri. În debutul bolii apare diareea care durează 2-3 zile, scaune fără incluziuni patologice 2-4 ori în zi. Alte afecţiuni (hepatită, artrită, miocardită) nu sunt caracteristice.

Forma medie (85%) – febră, semne de intoxicaţie pronunţate, dureri abdominale, vome repetate, scaune diareice de 4-6 ori în zi, cu incluziuni patologice. Exantem polimorf. Artralgii, hepatomegalie, miocardită.

Forma severă (6%) – semnele de intoxicaţie sunt pronunţate şi de durată, anorexie, frisoane, cefalee, meningism, diaree, cu mucus, posibil cu sânge. Hepatomegalie. Splenomegalie. Erupţie polimorfă, abundentă cu component hemoragic. Miocardită, artrită, afectarea sistemului reno-urinar cu semne de insuficienţă renală.

Forma generalizată (septică) rar se întâlneşte. Se evidenţiază două forme ale septicemiei: acută şi subacută.

Pentru septicemia acută sunt caracteristice semne majore de intoxicaţie (anorexie, frisoane, somnolenţă), cefalee, febră ondulantă până la 40°C. Se atestă insuficienţă respiratorie şi cardiacă. Diareea, durerile abdominale, hepatosplenomegalia, artrita sunt frecvente. Exantemul se manifestă prin erupţii hemoragice. În analiza generală a sângelui se determină: leucocitoză (16-25 $\cdot 10^9$) marcată, hemoglobina scade. VSH – 60-80 mm/oră. Însănătoşirea poate surveni în 3-5 săptămâni. În septicemia subacută – bacteriemia poate evolua cu semne clinice determinate

de prezenţa focarelor metastatice: abcese în ficat şi splină, peritonită, osteomielită. Din focare se depistează yersinia. Prognosticul în aşa forme este rezervat.

Forma secundară infecţioasă alergică se declanşează după 2-3 săptămâni de la debut, ca urmare a formelor medii şi severe de boală, fiind condiţionată de reactivarea proceselor autoimune infecţioase. Frecvent se depistează dereglări vegeto-vasculare, afectarea articulaţiilor mari şi mici (poliartrita yersiniozică). Monoartritele sunt înregistrate mai rar (20-25%). Tumefierea şi durerea intensă în articulaţii. Artritele sunt asimetrice. Evoluţia este ondulantă. Se pot dezvolta bursita sau tendosinovita. Durata manifestărilor – o săptămână–2 ani în formele recidivante şi cronice. Prognosticul este bening.

La 10-20% din pacienţi apare eritemul nodos, localizat preponderent pe coapse, fese, membrele inferioare, care persistă de la câteva zile până la 2-3 săptămâni. Sindromul Reiter – concomitent cu afecţiunile articulare se atestă şi afectarea ochilor (conjunctivită, sclerită etc.). Miocarditele au o evoluţie benignă – fără insuficienţă cardiacă.

Evoluţia yersiniozelor poate fi acută-ciclică (până la 1-1,5 lună). După acutizări şi recidive la 20-30% din bolnavi însănătoşirea survine la 2-3 luni de la începutul bolii. La unii pacienţi apar fenomene restante (hepatită, poliartrită), de care suferă timp îndelungat.

Particularităţi de evoluţie ale YI la copii mici

La copii mici până la 3 ani, YI evoluează grav sub formă gastrointestinală sau generalizată. Se determină febră înaltă şi de durată, semne de intoxicaţie pronunţate (adinamie, pierderea conştiinţei, modificări hemodinamice. Din primele zile de boală – limfoadenopatie, sindrom respirator, diareea şi voma durează. Semne de deshidratare apar numai la sugari.

Particularităţi clinice şi de evoluţie ale pseudotuberculozei

- Pentru PT pledează multitudinea de afecţiuni clinice, implicarea în proces a diferitor organe şi sisteme.
- Sunt frecvente formele generalizate.
- Perioada de incubaţie durează 3-8 zile.
- Debutul bolii cu semne toxice generale pronunţate ce domină semnele locale.
- Febra cu valori mari are caracter ondulant, durează 6-7 zile şi mai mult.
- Simptomele „capişon" şi „ mănuşi", „ciorapi" apar în debutul bolii la 50-60% din bolnavi.
- Limfoadenopatia se atestă la 30% din copii mici.
- Sindromul eruptiv manifest în 85-90% din cazuri apare în primele 3 zile de boală şi durează 4-5 zile cu descuamare tărâţoasă în 30% din cazuri.
- Erupţia scarlatiniformă şi rujeoliformă apare pe torace, plicile cutanate, abdomen, extremităţi.
- Concomitent se atestă manifestări hepatice, artralgice, dureri abominale.
- Eritemul nodos poate să apară în cazul reactivării infecţiei.
- Convalescenţa durează mai mult de o lună.
- Frecvenţa acutizărilor şi reactivărilor ajunge până la 20% (1-3 recăderi).

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL se face în baza datelor clinice și de laborator.

Forma gastrointestinală a YI se diferențiază de shigeloză, infecția rotavirală, salmoneloză etc. Shigeloză se manifestă cu scaune muco-sangvinolente, însoțite de tenesme și spasm sigmoidian. În YI mai frecvent este afectat ileonul.

Forma icterică a YI necesită a fi diferențiată de hepatitele virale, care se caracterizează prin perioada preicterică, icterul manifestându-se mai târziu, după cedarea febrei. În YI se constată leucocitoză, neutrofilie, eozinofilie, VSH accelerată. În hepatitele virale, diagnosticul se confirmă prin prezența markerilor specificii.

Forma artralgică a yersiniozelor poate fi interpretată eronat, fiind calificată ca reumatism. În reumatism lipsesc hepatosplenomegalia, mezadenita; semnele de intoxicație sunt mai puțin pronunțate, iar afecțiunile cordului sunt mai frecvente. Diagnosticul diferențial al YI cu PT este prezentat în *tabelul 20.*

Tabelul 20

Diagnosticul diferențial al YI cu PT

Indicii principali	Yersinioza intestinală	Pseudotuberculoza
Sezonul	Toamna	Sfârșitul iernii, primăvara, vara
Sursa de infecție	Animale domestice (porcinele), omul bolnav	Solul, rozătoarele
Calea de transmitere	Alimentară, prin carnea și produsele neprelucrate termic. La copii – contact cu persoanele infectate.	Alimentară. Apa. Produsele alimentare, legumele neprelucrate termic
Vârsta mai afectată	Copii până la 3 ani – 18%, de la 3-7 ani – 20%, de la 7-10 ani – 27%, de la 10-14 ani – 33%	Copii până la 3 ani rar, de la 3-7 ani – frecvent, 7-14 ani – 60%
Perioada de incubație	2-6 zile, maximal 14 zile	Frecvent 3-10 zile, maximal 18 zile
Debutul bolii	Acut	Brusc, acut
Sindromul de intoxicație	Moderat	Pronunțat
Exantem	30% pacienți	70-80% din pacienți
Sclerita, conjunctivita	Rareori	Frecvent
Simptomele „mănuși", „ciorapi" și „capișon"	Rareori	Caracteristice
Grețuri, vome	30% din bolnavi	Cazuri unice
Diaree	70-90%, majoritatea bolnavilor – copii	7-13% din pacienți
Scaune cu incluziuni patologice (mucus, sânge)	Frecvent mucus, rar sânge	Nu este caracteristic
Proctosigmoidita	Frecvent	Nu este caracteristic
Manifestări autoimune: artrite recidivante, poliartrite, eritem nodos, hepatite	Posibile	Rare

Tabelul 21

Diagnosticul de laborator al yersiniozelor intestinale

Tehnici	Materale de cercetare	Notă
Bacteriologică	Materiile fecale mai rar: – secreţii faringiene; – sânge; – urină; – materialul chirurgial; – bila s.a.	Rezultate după 7-30 de zile
Serologică: RHAI cu diagnostic eritrocitar O RA	Serul sangvin	Se utilizează diagnosticul eritrocitar pentru Y.enterocolitica 03, 09 şi Y.pseudotuberculosis serotipul I şi serotipul III
Imunologice: RCA (reacţia de coaglutinare)	Sânge, urină, materiile fecale	Se utilizează diagnostic de coaglutinare Y.enterocolitică 03, 05 09, 07, 08 şi Y.pseudotuberculosis serotipurile I, II, III, IV, V
	În perspectivă	
AIE	Serul bolnavului, materiile fecale	Se determină anticorpi specifici
RPL (PCR)	Serul bolnavului sau materiile fecale	Se determină materialul genetic, proteine specifice ş.a.

Titrul minim de diagnostic în RHAI este 1:200. Detectarea titrului:100 impune investigaţii repetate.

Reacţia de polimerizare în lanţ determină ADN microorganismelor chiar şi după tratamentul etiotrop, materialul biologic poate fi serul sau materiile fecale.

COMPLICAŢIILE ÎN YERSINIOZE. Sunt numeroase: miocardită, hepatită, colecistită, pancreatită, apendicită, ocluzie intestinală, peritonită, glomerulonefrită în focar, meningoencefalită. Sunt descrise maladii ale aparatului locomotor de etiologie yersiniozică (mai frecvent în pseudotuberculoză). Nu se exclud procese autoimune cronice. Multe din complicaţiile enumerate sunt catalogate ca sindroame aparte ale formei generalizate.

PROGNOSTICUL. În Yersinioze este favorabil. Cazuri letale sunt posibile doar în forma septică.

TRATAMENT. Bolnavii cu forme uşoare pot fi trataţi în condiţii de ambulatoriu, dar e necesar de a ţine cont de faptul că orice bolnav este potenţial sever. Întrucât procesul infecţios poate fi primar-generalizat, lipsa tratamentului etiotrop poate să conducă la declanşarea complicaţiilor severe (apendicită ş.a). Copiii bolnavi trataţi în condiţii de ambulatoriu trebuie să fie investigaţi şi monitorizaţi

zilnic de către medicul de familie sau de specialist. Bolnavii cu forme severe şi medii sunt specializaţi în secţiile de boli infecţioase. Miltitudinea manifestărilor clinice care confirmă implicarea în proces a diferitor organe şi sisteme, prezenţa formelor cronice, recidivante dictează necesitatea unui tratament complex, etiopatogenic, de durată.

Se recomandă o dietă echilibrată, conform vârstei bolnavului. La necesitate, masa nr. 5 sau hipoalergică, reechilibrarea hidroelectrolitică pentru prevenirea deshidratării. La apariţia scaunelor diareice, rehidratarea se face prin administrare perorală de lichide (SRO, ceaiuri, apă fiartă) fracţionate în cantităţi corespunzător vârstei.

Antibioterapia se individualizează în funcţie de vârsta bolnavului, forma clinică şi perioada bolii, evoluţia şi terenul pe care survine boala (*tabelul 22*).

În formele medii şi grave, administrarea antibioticelor e strict necesară.

Tabelul 22

Agentul patogen	**Remediile medicamentoase**		
	De linia I	De linia II	De rezervă
Y.enterocolitica	Ceftriaxon, Cefotaxim	Cloramfenicol succinat, Levomicetină	Rifampicină, Doxiciclină
Y.pseudotuberculosis	Florchinolone: Norfloxacină, Ciprofloxacină	Amicacin, Sizomicină, Metrogil	

Antibioterapia va dura 5-10 zile, în complicaţii şi forme severe – 2-3 săptămâni. Se vor aplica combinaţii de două antibiotice.

Terapia patogenică: cu scop de dezintoxicare, se efectuează perfuzii endovenoase cu sol. Ringer, glucoză 10%, albumină 10%, sunt indicate antiproteolitice (aprotinină), antihistaminice (erolină, claritină, taveghil), antiinflamatorii nesteroidiene (ibuprofen, ortofen, voltaren), în febră – antipiretice (paracetamol). În formele severe pentru a diminua procesele autoimune se indică corticosteroizi (prednisolon 1-2 mg/kg) – 5-7 zile.

PROFILAXIE. Profilaxia yersiniozelor constă în nimicirea rozătoarelor, evitarea pătrunderii lor în depozite unde se păstrează legumele, fructele, cerealele. Este necesară respectarea regulilor de igienă personală şi instituţională, spălatul riguros pe mâini după contactul cu rozătoarele, animalele. Se va efectua un control strict asupra păstrării produselor lactate, de panificare, care vor fi consumate fără o prelucrare termică. Sunt necesare de asemenea măsuri de protecţie a surselor acvatice.

Vaccin pentru profilaxia specifică a yersiniozelor nu este elaborat.

Dispensarizarea convalescenţilor de yersinioză se recomandă timp de 1 an, lunar în primele 3 luni, apoi o dată la 3 luni (examinare clinică, hemoleucograma).

FEBRA TIFOIDĂ (CIM-10: A01.D)

Febra tifoidă este o boală infecţioasă acută, produsă de Salmonella typhi, caracterizată prin febră continuă, stare tifică, exantem, splenomegalie şi tulburări digestive. E răspândită în ultimele decenii sub formă sporadică sau mai rar – focare epidemice în care ponderea copiilor bolnavi atinge uneori 40-50%. În Moldova, morbiditatea prin febră tifoidă în ultimele decenii se află între 0,1 şi 0,46 la 100 000 de locuitori. Deşi este în mare scădere ca morbiditate, febra tifoidă rămâne un pericol potenţial pentru copii.

ETIOLOGIE. Salmonella typhi (genul Salmonella, familia Enterobacteriaceae) este un bacil gram-negativ nesporulat şi mobil. Posedă 3 antigeni: antigenul O – somatic 9, 12 (paratifoida A posedă antigenul O 1,2 şi 12, iar paratifoida B – antigenul O 1, 4, 5, 12), antigenul H – flagelar şi antigenul Vi – de virulenţă care se află la suprafaţa corpului microbian. Antigenii dau naştere la aglutinine (anticorpi specifici) în organism (anticorpii O, H şi VI).

Rezistenţa în mediul extern a bacilului tific este destul de mare, mai ales la temperaturi joase. În gheaţă rezistă timp îndelungat, la uscăciune şi umbră – luni de zile. Pe sol poate rezista 1-5 luni, în apă – 2-3 luni, în fecale – 25 de zile, pe obiecte – câteva zile, iar pe rufărie – două săptămâni. În unele produse alimentare (lapte, jeleuri etc.) urmează procesul de multiplicare. Este sensibil la căldură, fiind distrus în 20 min. la 60°C. Este mai sensibil la antisepticele care conţin clor.

O problemă alarmantă constituie apariţia rezistenţei la cloramfenicol şi ampicilină semnalată de unii autori. Tulpinile polirezistente au mai păstrat sensibilitate la fluorchinolone, care devin cele mai importante în tratamentul febrei tifoide.

EPIDEMIOLOGIE. Febra tifoidă este o boală specifică omului, care nu apare la animale şi nici nu a putut fi reprodusă la acestea experimental. Maladia în cauză continuă să reprezinte un mare pericol epidemiologic din cauza menţinerii surselor de infecţie umane necunoscute prin purtători de bacili tifici şi forme atipice şi abortive ale bolii. Circulaţia bacililor tifici de la aceste persoane poate conduce la contaminarea unor alimente sau a apei potabile.

Sursele de infecţie sunt:

1. Omul bolnav (fie matur sau copil).

Bolnavii constituie o sursă periculoasă, eliminând germeni în cantităţi considerabile prin fecale, urină, vome. În formele tipice, bolnavii sunt izolaţi. Mult mai periculoase sunt formele atipice şi uşoare ale bolii, care pot rămâne mult timp nediagnosticate. Aceste forme se observă frecvent la copii sub formă de angină, pneumonie etc. Pericolul epidemiologic al bolnavilor creşte către a 2-a – a 3-a săptămână de boală, când bacilii tifici se elimină în cantităţi mari.

2. Purtătorii de bacili tifici reprezintă un pericol epidemiologic deosebit de mare, întrucât numai o parte din aceştia pot fi înregistraţi.

Purtătorii de bacili tifici pot fi:

a) sănătoşi (pot elimina 10-20 de zile prin fecale). Un % considerabil din purtătorii de bacili tifici sănătoşi îl constituie copiii;
b) temporari (convalescenţii de febră tifoidă). Pot elimina germeni 3 luni;

c) cronici, ce elimină bacili tifici (continuu sau întermitent) ani la rând sau toată viața.

Majoritatea purtătorilor cronici survin după infecții subclinice și forme atipice, rămase nediagnosticate. Tratamentul precoce al febrei tifoide conduce la scăderea incidenței purtătorilor cronici. Starea de purtător de bacili tifici se datorează de asemenea unor infecții ale colecistului (angiocolită și colecistită), pielonefritei cronice ce necesită un tratament aparte. După A.F. Bilibin (1978), starea de purtător de bacili tifici nu este altceva decât o formă cronică subclinică a febrei tifoide. Frecvența purtătorilor cronici crește cu vârsta. La copii se observă mai rar, posibil și diagnosticarea e mai dificilă.

Modul de transmitere. Poate fi:

1. Prin contact direct sau indirect – calea fecal-orală.

2. Prin apă – apar epidemii hidrice cu un caracter exploziv, brusc, fiind urmate, de regulă, de o „coadă" de cazuri secundare, de contact. Epidemia hidrică încetează odată cu suprimarea folosirii apei potabile contaminate.

3. Prin alimente: lactate, legume, fructe, alimente preparate și contaminate de un purtător, înghețată etc.

Particularitățile epidemiilor hidrice și alimentare cu febră tifoidă sunt:

- apariție bruscă;
- îmbolnăviri în grup (caracter de masă);
- se îmbolnăvesc cei care au folosit aceleași produse sau apă din același izvor;
- perioada de incubație e comparativ scurtă;
- cei care nu au folosit apă sau produse alimentare contaminate nu se îmbolnăvesc;
- în caz de molipsire prin alimente, boala decurge deosebit de sever.

Muștele pot servi ca vectori, însă rolul lor în ultima vreme a scăzut.

Este posibilă transmiterea transplacentară a bacililor tifici de la gravida bolnavă în perioada de bacteriemie. Conform termenului sarcinii, infecția se realizează:

- în prima jumătate a ei prin avort spontan, naștere precipitată, malformații congenitale;
- in jumătatea a doua, copilul se naște în perioada de incubație a febrei tifoide.

Receptivitate. Ca vârstă, receptivitatea este generală, cu indexul 0,4. Copiii de vârstă școlară se îmbolnăvesc mai des. Frecvența bolii scade treptat cu vârsta.

Morbiditatea prin febră tifoidă este influențată și de sezon, existând o curbă epidemică sezonieră, cu maximum de vară-toamnă.

Imunitatea postinfecțioasă este o imunitate puternică, stabilă și durabilă.

PATOGENIE. Poarta de intrare în organism a bacililor tifici este tubul digestiv: cavitatea bucală – poarta exterioară și intestinul subțire – poarta interioară. Ajungând în intestinul subțire, găsesc condiții favorabile de multiplicare și de invazie a organismului. Declanșarea bolii depinde de doza infectantă de bacili tifici și de starea de apărare a barierei gastrice. Uneori se produce numai o infecție intestinală inaparentă clinic, urmată de un proces de imunizare.

Bacilii tifici pătrund în formațiunile limfatice ale intestinului (foliculii solitări și plăcile Peyer), apoi în ganglionii limfatici mezenterici, unde se multiplică intens, formând focare primare sub formă de granuloame. Acest mecanism corespunde perioadei de incubație.

De aici, în mod treptat, bacilii tifici se revarsă în sânge (prin intermediul ductului toracic) și produc bacteriemie. Prin pătrunderea bacililor în sânge se declanșează semnele clinice ale bolii, se instalează starea de intoxicație generală a organismului, numită stare tifică.

Endotoxinele eliberate prin distrugerea bacililor tifici acționează asupra terminațiilor nervoase simpatice din teritoriul nervului splanhnic, rezultând de aici alterări vasculare, tulburări trofice ale mucoasei intestinale și ale formațiunilor limfoide, cu formarea de ulcerații intestinale, meteorism, diaree.

Acțiunea endotoxinei tifice este multiplă: vasculară, piretogenă, neurotropă și leucopenizantă.

În febra tifoidă severă se poate observa o coagulopatie de consum (trombocitopenie, scăderea fibrinogenului și a protrombinei). Prin sânge, bacilii tifici pătrund în ficat, splină, măduva spinării, piele, adică se produce difuzia parenchimatoasă a infecției. Din ficat, prin căile biliare, ei sunt eliminați în intestinul subțire, venind iarăși în contact cu formațiunile limfatice intestinale sensibilizate deja. Formarea ulcerelor recent este explicată prin lezarea ganglionilor vegetativi de către endotoxina bacililor tifici și nu este un fenomen alergic.

Însă aceste procese de alterare nu sunt caracteristice pentru bolnavii în vârstă de până la 7-8 ani. Prin urmare, la ei nu se înregistrează astfel de complicații periculoase ca hemoragiile intestinale și perforația intestinului subțire. La acești copii sunt frecvente dereglările metabolismului vitaminelor (C, B etc.), hormonilor, echilibrului hidroelectrolitic cu apariția deshidratării.

Imunitatea produsă în urma febrei tifoide contribuie la eliminarea bacililor și la eliberarea organismului de ei ce corespunde perioadei de convalescență. În această perioadă pot rămâne totuși focare de bacili tifici în unele țesuturi ca adăpost de acțiune a anticorpilor și antibioticelor, fapt prin care se explică apariția recăderilor. Utilizarea antibioterapiei precoce influențează negativ formarea imunității specifice, făcând posibilă reîmbolnăvirea de febră tifoidă. Așadar, febra tifoidă se realizează prin următoarele faze patogenice:

1) patrunderea bacililor tifici în organism;
2) limfadenită și limfangoită;
3) bacteriemie;
4) intoxicare;
5) difuziune parenchimatoasă a bacililor tifici;
6) eliminarea bacililor tifici din organism;
7) formarea imunității specifice și restabilirea echilibrului fiziologic al organismului.

Aceste faze nu pot fi izolate în timp, ele, de regulă, decurg paralel.

MORFOPATOLOGIE. Modificările intestinale sunt caracteristice pentru febra tifoidă. Leziunile sunt localizate în porțiunea inferioară a intestinului subțire.

Aceste modificări au o anumită evoluţie, desfăşurându-se în faze, prezentând un anumit paralelism cu evoluţia clinică („septenarele" bolii). Aceste faze sunt:

I. Tumefierea formaţiunilor limfatice intestinale – foliculii solitari şi plăcile Peyer devin proeminente şi voluminoase. Histologic se constată o reacţie celulară tip reticuloendotelial – granuloame tifice. Concomitent se hipertrofiază ganglionii limfatici mezenterici, se tumefiază splina.

II. Necroze ale foliculilor solitari şi plăcilor Peyer.

III. Ulceraţii intestinale ca urmare a eliminării maselor necrotice.

IV. Reparaţia.

Leziunile intestinale caracteristice febrei tifoide pot lipsi adesea, mai ales la copii.

Un alt grup de leziuni sunt provocate de endotoxina tifică care determină modificări degenerative în diferite ţesuturi şi organe: miocardită, hepatită toxică, meningoencefalită etc.

Se înregistrează şi metastaze purulente, ca urmare a localizării bacilului tific în diferite ţesuturi şi organe: angiocolită, colecistită, orhită, osteomielită, pneumonie, meningită purulentă etc.

TABLOUL CLINIC. Schematic, febra tifoidă (netratată cu antibiotice) prezintă 4 perioade clinice:

I. Ascendentă.

II. De stare.

III. Descendentă (de declin).

IV. De convalescenţă.

În funcţie de vârstă, tabloul clinic al febrei tifoide posedă unele particularităţi. Febra tifoidă la copii de vârstă şcolară şi adolescenţi va avea acelaşi aspect ca la adulţi.

Incubaţia este în medie de 10-16 zile, cu valori extreme 2-5 – 23 de zile şi depinde de reactivitatea organismului, modul de molipsire şi capacitatea de virulenţă a bacilului tific. În cazuri rare poate fi un scurt prodrom (1-2 zile) exprimat prin cefalee, slăbiciune, frisoane. Debutul bolii (**perioada ascendentă**) este lent, treptat cu manifestări generale:

- febra care creşte treptat cu senzaţie de fiori;
- cefalee (persistentă şi chinuitoare);
- adinamie,
- amimie;
- fatigabilitate;
- vertij;
- mialgii;
- insomnie sau somn inversat;
- constipaţie.

Există şi debuturi atipice cu aspect de apendicită acută, toxiinfecţie alimentară, colecistită, pneumonie, cu tulburări psihice etc.

Pielea este palidă şi uscată, limba cu depuneri alb-gălbui, voluminoasă, cu amprente pe margini, uscată. Abdomenul e balonat, semnul Padalca prezent (ate-

nuarea sunetului percutor în regiunea iliacă dreaptă). Hepatomegalie şi splenomegalie (la a 7-a zi a bolii). Sunt manifeste: bradicardia relativă, dicrotia pulsului, hipotensiunea arterială. Uneori, copiii prezintă simptome respiratorii: tuse, rinită, hiperemie faringiană.

În perioada de stare, toate simptomele febrei tifoide ating apogeul. Curba temperaturii are aspectul febrei continue cu oscilaţii minime. Adesea curba temperaturii este de tip neregulat remitent sau intermitent. Starea tifică (status tifosus) este exprimată pe deplin: aiureli, halucinaţii, delir. Cefalee intensă, adinamie, apatie, anorexie, sopor.

Tegumentele sunt palide, uscate, fierbinţi. Faţa e edemată. Pe palme şi tălpi apare icter (semnul Filipovici). La a 7-a – a 8-a zi a bolii apare exantemul – rozeola tifică (pete lenticulare) – macule de culoare roz, uşor reliefate (rozeola elevată), de mărimea unui bob de linte, distribuite pe abdomen, flancuri şi baza toracelui, dispar la presiune digitală şi sunt în număr redus (câteva elemente sau câteva zeci), devin mai palide în 2-6 zile, apoi dispar. Apar zilnic erupţii noi (5-7 zile). Petele se datoresc vasodilataţiei capilarelor, emboliilor cu bacili tifici în spaţiile limfatice ale pielii. Uneori erupţia poate fi mult mai bogată simulând un tifos exantematic.

Manifestările digestive sunt următoarele: hiposecreţie salivară, gură uscată, limbă uscată „prajită" („limbă de papagal"), cu depuneri saburale pe centru şi vârf, cu marginile roşii şi amprente de dinţi. Faringele este difuz hiperemiat. Hiposecreţie gastrică până la achilie. Abdomenul este uşor dureros, meteorism difuz, pronunţat. Scaunul (tranzitul intestinal) este constipat sau diareic de culoare galbenă-verzuie (ca pireul de mazăre). Splenomegalia este manifestă şi constantă. Hepatomegalie în cazuri grave.

De regulă, sunt prezente manifestările cardiovasculare: tensiunea arterială scăzută (în cazuri grave – colaps), pulsul relativ bradicardic şi dicrot (resimţirea la puls a celei de-a doua unde sangvine). În caz de miocardită toxică – tahicardie, zgomotele cordului asurzite, aritmie.

Manifestările neuropsihice progresează: stare tifică, meningism, delir, encefalită, comă.

Apar semne de bronşită difuză, modificări urinare (albuminurie uşoară, hematurie, leucociturie, cilindrurie), modificări sangvine (anemie, leucopenie, limfomonocitoză, aneozinofilie). Perioada de stare este urmată de remisiunea febrei în decurs de 7 zile – stadiul amfibolic descendent.

Perioada de declin (descendentă) se caracterizează prin scăderea treptată a febrei sub formă de oscilaţii mari între dimineaţă şi seară, amfibolic. Starea tifică descreşte treptat. Anorexia este înlocuită cu o senzaţie de foame imperioasă, oliguria – cu criză de poliurie.

Perioada de convalescenţă la netrataţi cu antibiotice se prelungeşte 2-4 săptămâni. Pot apărea recăderi (2-3) cu reapariţia simptomelor clinice din perioada de stare.

La copiii de la 2-3 până la 8 ani, debutul bolii este brusc, acut cu febră, agitaţie, vome repetate. Febra atinge nivelul maxim în 2-3 zile. Curba temperaturii are

un aspect neregulat, intermitent. În cazuri grave e prezent meningismul: la copii de 5-7 ani – în 12% din cazuri, la copii de 3-5 ani – în 25% din cazuri. Starea tifică lipseşte. Din primele zile apare diareea (la copiii mai mari – în a doua şi a treia săptămână), deshidratare pronunţată la cei mai mici, meteorism, splenomegalie şi hepatomegalie (din primele 3-5 zile), angină. Manifestările cardiovasculare sunt puţin pronunţate: bradicardia relativă şi dicrotia pulsului lipsesc, are loc tahicardia. Erupţia apare în cazuri rare, este puţină sau lipseşte. Este caracteristică leucocitoza. Cu cât copilul este mai mic de vârstă, cu atât evoluţia bolii e mai scurtă (Nil Filatov).

La sugari în febra tifoidă sunt caracteristice:

- formele fruste;
- formele atipice fără simptome caracteristice febrei tifoide;
- simptome ce nu se observă la copii mai mari: meningotif, pneumotif, enterocolită;
- debutul bolii brusc, brutal cu febră înaltă, vomă, diaree pronunţată;
- simptome de meningoencefalită, excitare, somnul dereglat. Din lichidul cefalorahidian se izolează bacili tifici;
- splenomegalia apare din primele zile;
- erupţie absentă;
- deshidratare pronunţată;
- letalitate înaltă.

La nou-născuţi, debutul bolii este brusc, boala are o evoluţie atipică. Sunt caracteristice:

- febra înaltă;
- icterul;
- erupţia hemoragică;
- splenomegalia;
- hepatomegalia;
- diareea.

Astfel, tabloul clinic al febrei tifoide la nou-născuţi prezintă o stare toxicoseptică. Este posibil doar diagnosticul bacteriolgic. Letalitatea este extrem de înaltă. Din organe şi ţesuturi se izolează bacili tifici. Modificări morfologice caracteristice pentru febra tifoidă la ei lipsesc.

FORME CLINICE

I. Conform manifestărilor clinice:

1. Tipice.
2. Atipice:
   - frustă (ambulatorie, purtată „pe picioare");
   - inaparentă;
   - de tip gastroenterită;
   - dizenteriformă;
   - meningotif (cu meningism la debut);
   - pneumotif (cu debut respirator: pneumonie, bronşită);

– septicemică;
– hipertoxică.

II. Conform severităţii bolii:

1. Uşoare (sunt prezente toate semnele bolii de intensitate redusă).
2. Medii.
3. Severe (cu intense manifestări de encefalită, adinamic, ataxic, delir, convulsii, epistaxis, hemoragii, diaree, deshidratare rapidă etc.):
   – toxică;
   – hemoragică.

III. Conform evoluţiei:

1. Ciclică;
2. Cu complicaţii:
   – specifice;
   – nespecifice (prin infecţii intercurente).
1. Cu acutizări.
2. Cu recăderi:
   – precoce;
   – tardive.

IV. Conform duratei bolii:

1. Abortivă (evoluţie scurtă până la 7 zile).
2. Acută (1-1,5 luni).
3. Cronică (mai mult de 1,5 luni), purtători cronici.

EVOLUŢIE. Evoluţia obişnuită a febrei tifoide poate fi scurtată prin tratamentul cu antibiotice, în care caz afebrilitatea survine după 4-5 zile. În febra tifoidă netratată, evoluţia poate fi mult prelungită, cu recăderi şi complicaţii.

Recăderea sau reşuta este o revenire a febrei şi întregii simptomatologii care apare în perioada de convalescenţă în plină afebrilitate. Recăderile apar în primele zile de convalescenţă (la a 3-a – a 5-a zi), dar au fost semnalate şi recăderi tardive (după 1-2 luni).

Frecvenţa recăderilor se află între 6 şi 15,5% (după Tişcenco C.T., Staricova CT., 1972), în forme grave ea poate creşte după un tratament antimicrobian precoce (sterilizare rapidă, imunitate slabă), cu corticosteroizi şi la copii după 3-8 ani (16-18%). Suspendarea tratamentului antimicrobian la a 2-a – a 3-a zi de afebrilitate sporeşte de 5 ori (44,7%) frecvenţa recăderilor, după a 10-a zi – de 8,8 ori. Un rol important în apariţia recăderilor îl au bolile intercurente, antecedentele personale, tratamentul tardiv. Recăderile pot fi repetate (2-3).

Patogenic recăderea se explică prin persistenţa unor focare de bacili tifici în zonele necrotice ale formaţiunilor limfatice şi ale altor focare în organism din care bacilii tifici pătrund din nou în sânge.

COMPLICAŢII. Complicaţiile datorate S. thyphi sunt:

a) din partea sistemului nervos: encefalită, meningită, poliradiculonevrită, mielită;
b) din partea aparatului digestiv:

- hemoragia intestinală care apare la 2-8% din bolnavii netrataţi cu antibiotice în a 10-a – a 16-a zi de boală, fiind mai frecventă la adulţi şi în formele grave. Simptome: scăderea bruscă a febrei, paloare, hipotensiune, răcirea extremităţilor, sete, melenă. Se produce în ileonul terminal prin ulcerarea unui vas sau prin capilarită toxică difuză;
- perforaţia intestinală – survine în a 3-a – a 4-a săptămână de boală sau tardiv în recăderi, cu durere abdominală de pumnal (de cuţit), defans muscular, vomitări;
- colecistită, angiocolită;

c) din partea aparatului cardiovascular: miocardită toxică, tromboflebită a membrelor inferioare;

d) din partea sistemului osos – osteomielită;

e) şoc endotoxinic.

Complicaţii prin suprainfecţie:
- stomatită;
- parotidită;
- otită;
- pneumonii etc.

Din momentul aplicării tratamentului antimicrobian, frecvenţa complicaţiilor s-a redus considerabil, unele din ele devenind o raritate. Incidenţa maximă a complicaţiilor survine în septenarele al 3-lea şi al 4-lea ale bolii.

Hemoragia şi perforaţia intestinală la copiii mici nu se înregistrează. La copii sunt frecvente reacţiile toxico-alergice la antibiotice: intoxicaţie, febră, erupţii cutanate, limfoadenopatie.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul febrei tifoide se stabileşte în baza datelor clinice şi epidemiologice şi se confirmă prin examene de laborator. Semnele clinice sugestive pentru febra tifoidă sunt:
- febra;
- intoxicaţia;
- exantemul;
- „limba de papagal";
- splenomegalia;
- hepatomegalia;
- meteorismul;
- simptomul Padalca;
- pulsul bradicardic, dicrot, hipotonia arterială;
- leucopenia, limfomonocitoza, aneozinofilia.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR.

Sunt obligatorii examenul bacteriologic şi examenul serologic.

Examenul bacteriologic. Hemocultura care se practică în orice stadiu al bolii şi în orice formă clinică a bolii, chiar şi în absenţa febrei (de 2-3 ori), coprocultura (numărul rezultatelor pozitive creşte în a 2-a – a 3-a săptămână a bolii), urocultura (în a 2-a săptămână), rozeolocultura, bilicultura (pentru evidenţierea stării

de portaj convalescent). Bacilul tific mai poate fi izolat prin culturi din focare secundare.

Examenul serologic. Reacţia de hemaglutinare indirectă se utilizează (la a 8-a – a 9-a zi) pentru detectarea anticorpilor specifici la antigenii 0, H, Vi ai bacililor tifici. Numai o creştere progresivă după 5-6 zile (de 4 ori şi mai mult) a titrului de anticorpi pledează pentru febra tifoidă, în timp ce o determinare unică, chiar dacă pune în evidenţă un titru înalt, nu apreciază boala (persoană vaccinată). Valoare diagnostică prezintă îndeosebi anticorpii anti O şi anti Vi, pe când anti H – nu. La adulţi şi copii mari, titrul minim de diagnostic se consideră 1:200, la copii mici 1:100. La sugari reacţiile serologice sunt deseori negative sau detectă titre mici – 1:50, 1:80. Frecvenţa reacţiilor serologice pozitive la copii în funcţie de vârstă este: la copii în vârstă de până la 1 an – 38,3%; 1-3 ani – 47,2%; 3-7 ani – 58,4%; după 7 ani – 73,9% (N.V. Dmitrieva, 1960).

Prin AIE se dermină anticorpi specifici claselor IgM şi IgG. Depistarea anticorpilor clasei IgM confirmă infecţia recentă.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Se face cu multiple boli:

- gripa;
- pneumonia;
- tifosul exantematic, malaria, septicemia;
- mononucleoza infecţioasă;
- tuberculoză cu diseminare hematogenă;
- viroze respiratorii acute;
- anginele;
- salmoneloza, forma tifoidică;
- bolile chirurgicale abdominale;
- meningitele;
- encefalitele.

PROGNOSTICUL depinde de: 1) vârstă (nefavorabil la sugari şi copii mici); 2) masivitatea infecţiei; 3) starea de rezistenţă a organismului; 4) precocitatea diagnosticului şi a aplicării tratamentului antimicrobian. Prognosticul febrei tifoide la etapa actuală este favorabil. Proporţia de decese a scăzut şi constituie 0,2-0,5%.

TRATAMENT. Izolarea şi spitalizarea bolnavilor cu febră tifoidă sunt obligatorii. Repausul strict la pat se recomandă pentru toată perioada febrei şi în primele 10 zile de apirexie.

Dieta lichidă şi semisolidă nr. 1 (după Pevzner) constă din lapte şi produse lactate, ceaiuri, compoturi, supe de legume şi carne, făinoase cu lapte, ouă, iaurt, îmbogăţindu-se în convalescenţă cu carne tocată (perişoare), cartofi etc. Pâinea se înlocuieşte cu pesmeţi. Se recomandă de a bea ceaiuri, sucuri, rehidron, apă minerală plată.

Se evită alimentele care conţin celuloză şi care favorizează meteorismul, precum şi produsele greu digestibile. În caz de diaree, se exclude laptele. În caz de

hemoragie, se opreşte complet alimentaţia, realizându-se numai pe cale parenterală (sol. de glucoză şi de aminoacizi).

Tratamentul antimicrobian. Cloramfenicolul (levomicetina) a rezolvat favorabil terapeutica acestei boli. Posedă acţiune bacteriostatică asupra bacililor tifici. Se administrează per os în doze unice câte 0,01-0,02/kg copiilor până la 3 luni, 0,15-0,25 – copiilor de vârstă preşcolară şi şcolară de 4 ori pe zi. În cazuri grave se administrează cloramfenicol succinat i.m. şi i.v. în doze: 50-100 mg/kg/24 de ore. Cloramfenicolul e necesar să fie administrat precoce, cele mai bune rezultate se vor obţine dacă tratamentul se va începe în primele 5-7 zile de boală. Administrat mai tardiv, nu împiedică apariţia de complicaţii, iar frecvenţa stării de purtător creşte. Pentru prevenirea recăderilor care survin mai ales între a 10-a şi a 15-a zi de afebrilitate, cloramfenicolul se administrează în perioada febrilă şi încă 10 zile de afebrilitate (în caz de recidivă – până la a 7-a zi de afebrilitate).

În caz că terapia cu cloramfenicol nu este eficientă, se utilizează ampicilină (100-200 mg/kg/24 de ore), co-trimoxazol. Copiilor cu febră tifoidă nu se vor administra florchinolone decât dacă alte antibiotice s-au dovedit a fi ineficiente: în doze de vârstă şi numai 7 zile. În literatura de specialitate se comunică şi alte antibiotice utilizabile în febra tifoidă: rifampicină, amoxicilină, amoxiclav.

Tratamentul cu antibiotice poate fi combinat cu nitrofurane, în special cu furazolidonă. Dacă bolnavul a fost evidenţiat în perioada de afebrilitate, antibioticele nu se mai administrează.

Corticosteroizii (prednisolon, 5-10 mg/kg/24 de ore), administraţi în formele grave, hipertoxice, cu encefalită 3-5 zile intravenos sau pe cale orală, contribuie la salvarea bolnavului, corectând starea toxică şi alergică. Hormonii necesită o atenţie deosebită atunci când vor fi administraţi tardiv; după a 10-a zi a bolii nu se recomandă (hemoragii intestinale) sa fie aplicaţi.

Dezintoxicarea: albumină, plasmă, sol. ringer, sol. glucoză de 10%, dextran 40 etc.

Terapia de stimulare a rezistenţei organismului: pentoxil, groprinozină etc.; de imunocorecţie (levamisol, T-activină etc.).

Se administrează hiposensibilizante (dimedrol, suprastină etc.), vitamine (C, B, K), antifungice, analeptice, cardiovasculare. În cazuri grave sunt indicate antiproteaze (aprotinină ş.a.).

Tratamentul complicaţiilor. În hemoragia intestinală se prescrie: regim strict la pat, pauză pentru alimentaţie de 10-12 ore, se limitează lichidele. Apoi se indică hrană lichidă şi semilichidă, care treptat se înlocuieşte cu dieta nr. 1. Se administrează soluţie de gluconat de calciu de 10%, plasmă, masă eritrocitară, vicasol (în primele 2-3 zile), acid aminocapronic ş.a. În cazul perforaţiei intestinale, este necesară intervenţia chirurgicală urgentă.

PROFILAXIE. Febra tifoidă este o boală de declarare obligatorie nominală şi spitalizare obligatorie. Măsurile profilactice sunt:

– depistarea precoce, izolarea şi tratarea bolnavilor cu forme tipice manifeste şi forme atipice (fruste, inaparente);

– spitalizarea bolnavilor pe un termen de până la 21 de zile de afebrilitate (sau 14 zile de afebrilitate pentru bolnavul netratat cu antibiotice), durata spitalizării fiind condiționată de vindecarea clinică și controlul bacteriologic (3 coproculturi și 3 urinoculturi la intervale de 5 zile și după 5 zile de la suspendarea antibioticelor, la copii mari și o bilicultură);

– spitalizarea provizorie a copiilor cu febră durabilă (peste 5 zile) neexplicabilă în scop de diagnostic diferențial pentru a exclude febra tifoidă;

– supravegherea și tratamentul purtătorilor de bacili tifici;

– supravegherea medicală și examinarea bacteriologică a persoanelor de contact pe parcursul perioadei maxime de incubație (30 de zile), câte o coprocultură și o urinocultură în 10 zile; copiii din focare familiale nu vor frecventa colectivitățile preșcolare până la rezultatele examenelor bacteriologice negative:

– supravegherea surselor de apă potabilă, controlul igienei alimentare, dezinfecția continuă și terminală în focar, lupta contra muștelor etc.

Profilaxia specifică se realizează în funcție de situația epidemiologică prin imunizarea copiilor începând cu vârstă de 7 ani.

Recent se utilizează un vaccin tific care conține antigenul capsular Vi (Vi-tifina), o singură doză de 0,5 ml se administrează intradeltoidian.

În focar profilaxia urgentă se efectuează cu bacteriofag tific.

Dispensarizarea convalescenților de febră tifoidă impune supravegherea medicală (termometrie în primele două luni după externare o dată pe săptămână, în a 3-a lună – o dată în două săptămâni, examenul obiectiv) și controlul bacteriologic: în primele 10 zile – 5 coproculturi si 5 urinoculturi, apoi câte una lunar pe parcursul a 3 luni. Pentru a fi luat de la evidență, se examinează coprocultura, urinocultura, bilicultura și reacția de Vi-hemaglutinare.

BORELIOZA (BOALA LYME) CIM – 10: A69.2

Borelioza (Boala Lyme) este o zoonoză, recent recunoscută, produsă de o spirochetă, Borrelia burgdorferi, transmisă prin înțepătură de căpușă, cu evoluție naturală îndelungată, multisecvențială, cu manifestări polimorfe cutanate, neurologice, cardiace și articulare.

ETIOLOGIE. Agentul etiologic identificat inițial a fost Borrelia burgdorferi, spirochetă genul *Borrelia*, apoi s-au dovedit implicate și *Borrelia garinii* și *Borrelia afzelii*. Spirochetele au un perete celular de tip gram-negativ, sub membrana externă, cu 7 flageli, responsabili de marea mobilitate a microbului. Există 3 proteine majore de suprafață, care împreună cu proteina flagelară reprezintă țintele răspunsului imun și servesc diagnosticului de laborator. Există variații genotipice și fenotipice între specii, care explică variabilitatea simptomatologiei, neexistând suprapunere strictă în Europa cu cea din America. Borrelia se cultivă dificil, la 34-37°C, pe medii complexe (mediul Barbour-Stoenner-Kelly (BSK).

EPIDEMIOLOGIE. Boala Lyme este răspândită pe tot globul, dar există arii de endemicitate în anumite zone geografice. În Europa, majoritarea cazurilor sunt înregistrate în Țările Scandinave și în cele din centrul Europei. În Republica

Moldova, borelioza constituie în anii (2009–2010) respectiv 0,93–3,09$^0/_{0000}$. Sezonalitatea este legată de ciclul de viaţă al vectorului. Rezervorul natural – ciclul transmiterii enzootice este menţinut de rozătoare şi de alte animale (căprioare). Transmiterea este asigurată de căpuşele din genul Ixodes (I.recinus în Europa). Receptivitatea este generală. Mai frecvent suferă adulţii şi elevii, mai rar copiii din primii ani de viaţă.

PATOGENIE

Borrelia burgdorferi pătrunde în tegumentul persoanelor receptive prin muşcătura produsă de căpuşă. Spirocheta se multiplică la poarta de intrare şi diseminează hematogen şi limfatic, determinând leziunile de *eritem migrans,* care este cea mai precoce manifestare clinică a bolii Lyme, încadrată în *stadiul 1* de boală.

Spirochetele pot fi vizualizate din leziuni de la periferia eritemului migrans sau din tegumentul cu aspect normal al zonelor perilezionale, datorită migrării periferice (de la locul inoculării) prin tegument a spirochetei, definind intrarea în *stadiul 2* de boală.

Stadiul 2 de boală se instalează odată cu diseminarea hematogenă, ca urmare a depăşirii fagocitozei indusă de celulele organismului-gazdă. În acest stadiu, spirochetele pot fi vizualizate în sânge sau în LCR. Durata stadiului este de 3-20 săptămâni. În cursul acestui interval de timp, apar modificări la nivelul organelor prevalent afectate: miocard, SNC, articulaţii, mai rar la nivelul muşchilor sau sistemului reticuloendotelial (ganglioni, splină, ficat).

Prin diseminarea hematogenă precoce se pot constitui atingeri viscerale difuze, exteriorizate prin manifestări clinice semănând cu mononucleoza infecţioasă.

Stadiul 3 are o durată de luni sau ani, cu evoluţie trenantă a bolii (infecţie latentă), din cauza absenţei tratamentului antibacterian adecvat. *Borrelia burgdorferi* realizează o *infecţie persistentă,* în cadrul căreia sunt prevalent afectate articulaţiile, cordul şi SNC.

În *stadiul 3*, spirocheta este prezentă şi poate fi identificată în: miocard (în miocardită sau cardiomiopatie); în LCR (în neuroboreliozǎ); în sânge (folosind tehnica PCR, s-a identificat prezenţa antigenilor spirochetali în cursul infecţiilor sistemice severe); în lichidul sinovial (în artrita acută sau cronică).

TABLOUL CLINIC

Manifestările clinice de boală sunt polimorfe, evoluţia bolii fiind caracterizată de prezenţa unor perioade de exacerbări, alternând cu perioade de remisiune clinică. Aceste manifestări se încadrează în *3 stadii,* fiecare prezentând elemente clinice definitorii.

Deşi varianta clasică a boreliozei se prezintă în 3 faze de evoluţie, în unele cazuri lipseşte prima fază, în alte cazuri a doua sau a treia fază.

Stadiul 1 de boală survine precoce, are o durată de 3-30 de zile de la producerea muşcăturii de căpuşă şi este caracterizat clinic de *prezenţa eritemului migrator cronic localizat (ECM),* asociat uneori cu tabloul sugestiv pentru o infecţie acută de etiologie virală.

Stadiul 2 de boală: *infecţia acută generalizată (diseminată)* durează de la câteva săptămâni până la luni. Se caracterizează prin afectare poliorganică, însă în 75% din cazuri se manifestă prin neuroborelioză cu: sindromul Bannwarth, meningită, nevrite craniene, mono- şi polineuropatie. Mai rar se declanşează cardiopatie (40%), eriteme recidivante (25-30%), artrite, hepatită etc.

Stadiul 3 de boală apare tardiv, după o perioadă latentă (de luni sau ani de la debutul infecţiei acute) şi implică o *evoluţie cronică* a infecţiei. Manifestările clinice se exteriorizează prin prezenţa unei suferinţe poliorganice: apariţia şi agravarea artritelor, agravarea afectării neurologice (neuropatie periferică, meningoencefalita cronică, encefalopatie cronică), agravarea suferinţei cardiace (cardiomiopatie), apariţia acrodermatitei cronice atrofice şi alte manifestări clinice de afectare organică (ochi, ficat, plămân). În forme cronice se determină variante cu evoluţie permanent progresivă şi recidivantă, cu fază de remisiune. În 80% din cazuri determină afectarea sistemului nervos central, mai rar afectarea pielii, articulaţiilor sau inimii.

Manifestările clinice din cele *3 stadii de boală* se pot grupa după organul afectat.

Manifestări cutanate. *Eritemul migrator cronic (EMC)* apare precoce (la peste 75% din cazuri), în debutul bolii Lyme, după 2-14 zile de la muşcătura unei căpuşe (recunoscută sau nu de bolnav).

La nivelul muşcăturii apare un element cutanat maculos sau papulos, care se extinde treptat, în centru având o zonă mai palidă. Zona periferică a eritemului migrator are o formă anulară, cu aspect eritematos, iar zona centrală poate avea şi o culoare roşie-violacee, cu tegumentul indurat, veziculos sau necrotic, fără a prezenta sensibilitate dureroasă exprimată. Leziunea este localizată în regiunea axilară, pe abdomen sau pe faţa anterolaterală a coapsei; în localizarea cervicală, are aspectul unei zone liniare, eritematoase, care separă pielea păroasă a capului de restul tegumentului.

În zilele următoare pot apărea leziuni secundare multiple, similare, a căror dispoziţie respectă palmele şi plantele. ECM se poate asocia cu o adenopatie – satelit şi alte manifestări (febră, cefalee, artralgii). Fără tratament, erupţia dispare în aproximativ 3-4 săptămâni, în $^1/_3$ – $^1/_2$ din cazuri fiind neobservată de pacient.

Limfocitomul cutanat bening. Survine în cursul infecţiei acute, după luni de zile, sub forma unor *noduli* solitari de culoare roşie-violacee de 1-2 cm, cu localizare pe lobii urechilor (la copil) sau în zona mamelonară (la adulţi), generând probleme de diagnostic diferenţial cu cancerul mamar. Din leziunile cutanate nu s-a putut vizualiza *B. burgdorferi.*

Acrodermatita cronică atrofică. Apare *tardiv* (în cursul stadiului 3 de boală), marcând existenţa infecţiei cronice persistente, peste ani de la infecţia acută.

Leziunile de culoare roşie-violacee sunt localizate în partea distală a extremităţilor, respectă faţa, palmele, plantele şi apar iniţial pe trunchi, cu tegument sclerotic sau atrofie. La nivelul leziunilor cutanate, se poate vizualiza *B.burgdorferi.*

Concomitent cu apariţia acrodermatitei, bolnavii prezintă manifestări neurologice de polineuropatie şi artritice (cu afectarea articulaţiilor mari şi mici), însoţite sau nu de epicondilită sau tendosinovită.

Determinări musculoscheletice. Acestea pot să apară în evoluţia bolii Lyme, atât în stadiul acut, cât şi în cel cronic (până la 2 ani de la debut), la peste 80% dintre pacienţii netrataţi.

Artralgia este cea mai *precoce şi comună* manifestare, are caracter migrator şi afectează, de regulă simultan, 1-2 articulaţii (prevalent articulaţia genunchiului), pentru câteva ore sau zile. Concomitent, pot să apară manifestări dureroase la tendoane, muşchi, oase, cu topografie de vecinătate.

În absenţa tratamentului antibacterian, în 50% din cazuri, se constituie artritele.

Artrita survine tardiv, în forma cronică după luni, până la 2 ani de la debut. Sunt afectate articulaţiile mari, prevalent articulaţia genunchiului, obligatoriu două articulaţii, 60% dintre pacienţi prezentând semne locale (fumefiere, căldură, durere), aspectul eritematos fiind redus. Pot fi afectate concomitent articulaţiile mici (aspect de poliartrită simetrică) şi sinovialele articulaţiilor (care prezintă leziuni erozive cronice), ca şi determinări de miozită sau osteomielită.

Artrita are o evoluţie intermitentă, cu puseuri dureroase, care pot dura săptămâni sau luni, urmate de perioade de remisiune completă. Cu tratament antibacterian adecvat, numărul puseurilor anuale scade treptat; 10% dintre bolnavi pot prezenta un puseu cronic de artrită, cu persistenţă continuă de 1-2 ani, până la instalarea unei artrite cronice definitive. La puncţia articulară, lichidul.sinovial conţine prevalent polimorfonucleare, spirochetele vizualizându-se rar.

Determinări neurologice. În stadiul acut al bolii Lyme, *B. burgdorferi* poate ajunge precoce la nivelul SNC.

În stadiul 1, 80% din bolnavi prezintă constant fatigabilitate, astenie şi/sau letargie; prezintă cefalee persistentă şi semne minime de iritaţie meningiană (cu cefalee şi rigiditatea cefei, care durează câteva ore fără alte semne de contractură paravertebrală). LCR este hipertensiv, fară modificări citologice şi biochimice. În infecţia acută diseminată, la 2/3 din bolnavi în LCR s-a evidenţiat ADN borrelian (PCR).

În *stadiul 2,* în primele 3 luni, la circa 15% dintre pacienţii netrataţi survine *meningita acută,* sindromul meningian fiind marcat prin cefalee moderată, dar durabilă şi semne meningiene discrete. LCR este hipertensiv, cu pleiocitoză moderată, albuminorahie uşor crescută, glicorahie normală. La examenul fundului de ochi este prezent edemul papilar.

Afectarea meningiană poate ti însoţită de: nevrită craniană (predominant este afectată bilateral perechea VII de nervi cranieni), fenomene de *radiculonevrită* (motorie sau senzitivă), *mielită.* În cazurile grave, meningita e însoţită de *neuropatie craniană* şi *neuropatie periferică.*

În stadiul cronic al bolii Lyme, la nivel medular şi cerebral, apar zone uni- sau multifocale de inflamaţie, determinată de vasculită, de acţiunea directă a spirochetei şi de răspunsul imun (prin interacţiunea anticorpilor specifici cu axonii neuronilor sau prin interacţiunea limfocitelor T cu autoantigeni de tip mielină sau galactocerebrozide).

În stadiul 3 al bolii apar:

– *encefalopatia subacută* (tulburări de memorie, somn, ataxie, tulburări ale stării de conştiinţă);

– *neuropatia periferică senzitivă* (parestezii distale, dureri radiculare invalidante intense, simetrice sau asimetrice);

– *encefalomielita borreliozică* (parapareză spastică, ataxie, tulburări cognitive, disfuncţie a vezicii urinare, neuropatie craniană cu afectarea perechilor VII, VIII de nervi cranieni); LCR prezintă titruri crescute de anticorpi IgG specifici.

Manifestările cardiace includ: miocardita, tulburări de conducere atrioventriculare responsabile, blocuri atrioventriculare, chiar complete, miopericardita, pancardita.

Alte manifestări. În cursul diferitor stadii ale bolii Lyme, pot surveni frecvent *afectări oculare* (conjunctivită, irită, dezlipire de retină, keratită, panoftalmie), *afectări hepatice* (sindrom de hepatocitoliză moderat crescut), *miozite, osteomielită* în stadii tardive (în cursul infecţiei cronice).

DIAGNOSTIC

Datele epidemiologice includ: călătorii în zone endemice pentru boala Lyme; înţepături de căpuşe; activităţi în arii forestiere, apariţia cazurilor în timpul verii.

Datele clinice: prezenţa eritemului migrator (în 75% din formele acute, nu şi în cele cronice), paralizie facială, cardită, meningită seroasă, artrită.

Date de laborator: *nespecifice* – numărul de leucocite normal sau crescut. VSH normală sau uşor crescută. Leucocitoză cu polimorfonucleoză în lichidul sinovial. În cazul meningitei LCR este hipertensiv, cu pleiocitoză moderată, proteinorahie uşor crescută, glicorahie normală.

Diagnostic etiologic. Evidenţierea directă a agentului patogen (*B. burgdorferi)* se poate face prin cultură (din sânge, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, piele). Prin ***examene serologice*** se determină anticorpii specifici IgM, IgG (imunofluorescenţă accesibilă uzual; ELISA; Western-blot, Immuno-blot). ELISA, Western-blot, Immuno-blot sunt tehnici de mare sensibilitate şi specificitate în determinarea titrului anticorpilor IgM şi IgG din sânge şi LCR. Ele permit identificarea IgM numai după primele 3-4 luni de boală, iar a IgG – numai după 5-7 luni de la debut. Dacă raportul dintre titrul anţicorpilor IgM din LCR şi cel din sânge este supraunitar, se confirmă existenţa unei afectări neurologice în cadrul bolii Lyme stadiul acut. Dacă raportul dintre titrul anticorpilor IgG din LCR şi cel din sânge este supraunitar, se confirmă prezenţa neuroboreliozei.

RPL (PCR) permite evidenţierea prezenţei ADN borrelian la om (sânge, LCR, urină, lichid sinovial, tegument).

Rezultatele se interpretează în context epidemiologic şi clinic.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL. Este polimorf din cauza tabloului clinic al bolii Lyme (mai ales în stadiul cronic) şi al accesibilităţii dificile la examinări imunologice specifice. Prezenţa determinărilor *cutanate* presupune excluderea unor maladii acute şi cronice dermatologice, inclusiv determinările cutanate ale colagenozelor, reacţiile secundare la înţepături de insecte sau alţi acarieni.

Boala Lyme cu afectare *miocardică* presupune excluderea cauzelor virale sau bacteriene de miocardită.

Existenţa unor afectări *musculoscheletice* presupune excluderea reumatismului poliarticular acut şi degenerativ, a poliartritei reumatoide, colagenozelor, determinărilor osoase metastazice ale unor procese neoplazice.

Diagnosticul de *neuroboreliozǎ* presupune excluderea unor boli neurologice: leuconevraxita, paralizia facială Bell, sindromul Guillain-Barré din infecţia cu HIV/stadiul SIDA, sindromul de fatigabilitate cronică, sepsis sever de diferite etiologii.

TRATAMENT. Boala Lyme necesită spitalizare şi declarare nominală. Spitalizarea bolnavilor este impusă de necesitatea monitorizării funcţiilor vitale, în special a celei cardiace, şi de asigurarea igienei.

Tratamentul antibacterian trebuie instituit precoce, eficienţa lui fiind determinantă pentru evoluţia cazului (împiedicarea instalării sechelelor articulare definitive). Borrelia este sensibilă la mai multe antibiotice: cefalosporine de generaţia a II-a – a III-a, penicilină, levomicetină, tetraciclină, doxiciclină, mai puţin macrolide.

Tratamentul trebuie adaptat stadiului de boală: în stadiul ECM izolat se indică administrarea de antibiotice orale, timp de 10-14 zile.

În cazul cu afecţiuni ale SNC, cardiace, artritice (în faza pcecoce sau tardivă) se administrează cefalosporine de generaţia a II-a – a III-a şi peniciline i.v. sau i.m. Durata tratamentului este de 21-30 de zile.

PROGNOSTICUL este favorabil, mai ales în caz de antibioterapie precoce (în stadiul I). În caz de afectare a organelor şi evoluţie cronică, tratamentul cu antibiotice contribuie la însănătoşire. Lipsa terapiei adecvate contribuie la cronicizarei bolii.

PROFILAXIE. În zonele endemice, muşcăturile de căpuşe vor fi evitate prin: educaţia sanitară a populaţiei, purtarea de îmbrăcăminte adecvată şi verificarea minuţioasă a acesteia (pentru înlăturarea eventualelor căpuşe), administrarea de insecticide şi deratizare. Principala măsură nespecifică de prevenire a boreliozei este evitarea contactului cu căpuşele în timpul vizitării locurilor împădurite, prin folosirea îmbrăcămintei protectoare la ieşirea în spaţii verzi; folosirea îmbrăcămintei de o singură tonalitate şi culoare deschisă pentru a descoperi prezenţa căpuşelor; purtarea încălţămintei închise, cămăşii cu mâneci lungi, pantalonilor lungi; de a introduce pantalonii în ghete pentru a împiedica căpuşele să se urce pe picioare; de a acoperi părul cu un batic; de a controla personal şi pe cei din jur cât mai des; de a utiliza preparate recomandate pentru combaterea insectelor; de a nu strivi căpuşele prinse între degete – risc de infectare. După fiecare muşcătură de căpuşă, în scop profilactic unii autori recomandă administrarea de Amoxicilină clavulanat 0,375 g de 3 ori/zi timp de 5 zile.

FELINOZA (CIM 10:A28.1)
(limforeticuloza benignă de inoculare, boala zgârieturii de pisică)

Felinoza este o maladie infecţioasă acută, care apare după zgârieturi, înţepături sau muşcături de pisică şi se manifestă clinic prin semne de intoxicaţie moderată, limfoadenopatie regională dureroasă şi persistentă, hepato- , splenomegalie, afectarea ochilor şi a sistemului nervos central.

Dacă infecţia diseminează, pacientul va prezenta adenopatie generalizată, confundată frecvent cu leucemia.

ETIOLOGIE. Agenţii patogeni ai felinozei sunt doi bacili, care fac parte din subgrupul alfa-2 al clasei Proteobacteria: *Bartonella henselae* şi *Afipia felis*. *Bartonella henselae* este un bacil mic gram-negativ, mobil, care se cultivă pe agar-ciocolată la 35-37°C şi umiditate crescută. *Afipia felis* este un bacil gram-negativ, care se cultivă pe culturi bifazice, creier-infuzie de cord la 32°C în condiţii aerobe.

EPIDEMIOLOGIE. Sursa de infecţie şi rezervor natural sunt şobolanii, păsările şi alte animale. Pisicile devin ca vector de transmitere, maladia la ele mai rar se declanşează, evoluând în forme asimptomatică sau frustă. De obicei, infecţia se transmite prin zgârietură, muşcătură şi prin contactul cu saliva pisicii, uneori chiar prin conjunctivă. Molipsirea mai poate avea loc prin apă, alimente, obiecte de uz casnic, contaminate cu eliminări ale pisicilor. Receptivitatea faţă de această boală este generală, îndeosebi la copii. Boala zgârieturii de pisică se înregistrează pe parcursul anului, dar mai des toamna sau iarna. Se înregistrează cazuri sporadice sau focare familiare.

MORFOPATOLOGIE. Ţesuturile afectate vor prezenta leziuni caracteristice de inflamaţie granulomatoasă şi necroză stelată. Leziunile de angiogeneză sunt absente. Modificările morfopatologice şi histopatologice în ganglionii limfatici regionali sunt caracteristice felinozei, dar nu sunt strict specifice.

Ganglionii limfatici sunt consistenţi, aderenţi şi la incizie au culoare roşie închisă cu sectoare de necroză. În stadiul precoce, predomină hiperplazia celulelor epiteliale cu formarea de granulom cu necroză centrală şi microabcese. Histomorfologic se determină conglomerate de celule gigante multinucleate. În forme severe generalizate, astfel de granuloame se pot descoperi în ficat, pulmoni, creier etc.

TABLOUL CLINIC.

Clasificarea formelor clinice

- **Tipică**
- **Atipice:**
  - forma oftalmică;
  - cu afectarea sistemului nervos central;
  - cu afectarea altor organe: pulmonară, abdominală, cerebrală etc.

FORMA TIPICĂ. Perioada de incubaţie a felinozei durează de la 7-14 zile până la 1-8 săptămâni. În locul inocularii prin zgârieturi sau înţepături de pisică apare o maculă pruriginoasă, care după 48 de ore se transformă într-o veziculă, apoi în pustulă (în 90% din cazuri), acoperită cu crustă, care ulcerează vindecân-

du-se spontan. Cel mai frecvent zgârieturile se produc pe mâini sau faţă, determinând implicarea ganglionilor limfatici axilari, pectorali şi cervicali. Debutul felinozei este acut, cu frisoane, febră, cefalee, inapetenţă, starea generală dereglată. Majoritatea pacienţilor nu prezintă febră, ci numai indispoziţie, anorexie şi scădere ponderală. Perioada febrilă durează 10-20 de zile sau mai mult. În această perioadă pe piele pot apărea erupţii cu caracter scarlatiniform, rujeoliform sau de tip alergic.

După 1-2 săptămâni de la apariţia afectului primar, are loc mărirea ganglionilor limfatici. Ei sunt duri, uşor dureroşi, neaderenţi. De obicei, este lezat un ganglion limfatic, însă mai rar se pot mări mai mulţi ganglioni din acelaşi grup. Cei mai afectaţi sunt: ganglionii limfatici axilari, cervicali, submandibulari, periauriculari, epitrohleeni, femurali şi inghinali. În formele nesupurate, adenopatia persistă 4-6 săptămâni. Uneori, ganglionii limfatici afectaţi supurează prin suprainfecţie bacteriană cu stafilococi sau alţi patogeni cutanaţi. Fără tratament, limfoadenopatia persistă săptămâni sau chiar luni şi poate fi confundată cu maladiile limfatice maligne.

La pacienţii aparent imunocompetenţi alte manifestări includ: encefalita, convulsiile şi coma (în special la copii), meningita, mielita transversă, hepatita şi splenita granulomatoasă, osteomielita şi septicemia.

Uneori, felinoza evoluează trenant, prelungindu-se 3-6 luni cu recăderi sau chiar peste 6 luni până la 2 ani.

FORMA OFTALMICĂ. De obicei, procesul este unilateral. Apare hiperemie şi edem al conjunctivei, însoţită de unu sau mai multe folicule, care uneori supurează. Ganglionul limfatic regional destul de frecvent supurează. Uneori în proces sunt implicaţi şi ganglionii limfatici submandibulari. În perioada acută, apar febra şi semne de intoxicaţie generală. Conjunctivita durează două săptămâni şi mai mult. Durata maladiei poate atinge 7 luni.

AFECTAREA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL. Se manifestă prin encefalopatie, mielită cu paraplegie. Peste 1-6 săptămâni după apariţia limfoadenopatiei, apar semne de focar şi difuze, însoţite de febră. Sunt posibile tulburări de conştiinţă până la comă. Manifestările neurologice pot fi asociate cu manifestările tipice ale maladiei.

EVOLUŢIE. Caracterul şi durata felinozei se află în funcţie de severitatea afectării ganglionilor limfatici regionali. În cazuri fără supurarea lor, semnele de intoxicaţie moderată durează 1-2 săptămâni, adenita cedează în 2-3 săptămâni cu vindecare la a 4-a – a 6-a săptămână a bolii. În cazuri cu adenită supurativă, apare induraţie periglandulară dureroasă, ganglionul devine moale cu fluctuaţie centrală. La incizie se dobândeşte puroi dens de culoare gălbuie. După eliberarea de conţinut, ganglionul limfatic afectat se sclerozează sau se reabsoarbe. Febra şi semnele de intoxicaţie treptat cedează. Boala durează 3 luni şi mai mult. Sunt posibile recăderi.

COMPLICAŢII: purpură trombocitopenică, encefalită, nevrită optică, pneumonie atipică primară, miocardită, abcesul splinei.

DIAGNOSTIC. Felinoza poate fi suspectată atunci cand pacientul relatează un istoric recent de contact cu o pisică potenţial bolnavă; prezenţa leziunilor tegumentare (zgârieturi la nivelul membrelor superioare şi la nivelul feţei), precum şi adenopatia sensibilă la palpare. **Diagnosticul pozitiv** va fi stabilit de rezultatele examenului histopatologic al ganglionilor regionali mariţi în volum. **Testele serologice** utilizate pentru identificarea anticorpilor specifici au o sensibilitate de aproximativ 80%. **Reacţia de polimerizare în lanţ** poate identifica genele ARN ribozomal 16S, aparţinând speciei B. henselae. Poate fi folosită ELISA pentru detectarea anticorpilor IgG specifici.

Modificări hematologice: leucocitoză, limfocitoză şi monocitoză, VSH normală; în caz de supuraţie a ganglionilor limfatici – leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie şi VSH accelerată.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL se va face cu limfadenitele bacteriene, limfogranulomatoza, tuberculoza ganglionilor limfatici, tularemia, mononucleoza infecţioasă.

TRATAMENT. În majoritatea cazurilor, felinoza este o boală infecţioasă autolimitantă.

În caz de supuraţie a ganglionilor limfatici, suprainfecţii bacteriene se recomandă antibiotice (ciprofloxacină, azitromicină, doxiciclină, eritromicină, rifampicină), antihistaminice, vitamine. Durata tratamentului variază în funcţie de răspunsul clinic obţinut.

PROGNOSTICUL este favorabil la bolnavii cu imunitate necompromisă, chiar şi în formele cu evoluţie prelungită şi complicaţii, fără sechele.

PROFILAXIE. Profilaxia se realizează prin evitarea contactului cu pisicile, în special a jocului „agresiv" cu pisoii mai mici de 6 luni. Controlul infestării cu purici evită transmiterea între pisici, iar tăierea ghearelor evită provocarea de leziuni sângerânde.

INFECŢIA HIV ŞI SIDA LA COPII (CIM – 10: B20-B24)

Infecţia cu viruşii imunodeficienţei umane (HIV 1 şi HIV 2) este o boala virală umană şi foarte contagioasă, caracterizată prin afectarea sistemului imunitar, predominant al limfocitelor T, prin evoluţie îndelungată de la boală acută, urmată de o perioadă latentă până la declanşarea sindromului de imunodeficienţă dobândită (SIDA) cu sfârşit letal.

Primele informaţii despre infecţia HIV/SIDA au apărut în anii '80 ai sec. al XX-lea, însă primele cazuri de boală au avut loc posibil cu 150-160 de ani anterior în Africa Centrală, cu extinderea ulterioară.

Recent, infecţia HIV se înregistrează pe tot globul, numărul celor infectaţi depăşind 2 mil., celor infectaţi atingând 33,6 mil., iar a celor decedaţi – 25 mil. Numărul de cazuri este în continuă creştere.

În Republica Moldova, primul bolnav cu infecţie HIV şi SIDA a fost înregistrat în 1987, de asemenea primul copil în vârstă de 7 ani, care, aflându-se în

stadiul final al bolii, a decedat. În perioada 1987-2010, au fost identificate în total 6400 de persoane infectate, inclusiv copii în vârstă de: 0-1 an – 10, 2-5 ani – 18, 6-10 ani – 8, 11-14 ani – 5, 15-18 ani – 326. A crescut numărul de gravide infectate HIV de la 84, în 2005, menţinându-se la acelaşi nivel în ultimii ani. În 2001-2006, numărul nou-născuţilor infectaţi HIV a atins 30.

Frecvenţa transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV constituie 21-40%.

ETIOLOGIE. HIV, virusul imunodeficienţei umane (din engl. Human Imunodeficiency Virus), face parte din clasa retroviruşilor. Retroviruşii (ARN) posedă o enzimă capabilă să transforme ARN în ADN (proces opus celui obişnuit din biologia celulară), fapt ce a cauzat şi denumirea enzimei – reverstranscriptază – şi a retroviruşilor.

Retroviruşii formează 3 familii mari: oncoviruşi, lentiviruşi (HIV 1 şi HIV 2) şi spumaviruşi (la animale). Virusul HIV 1 a fost descoperit aproape concomitent, de către Luc Montagner (Paris, 1983) şi de către Robert Gallo (SUA, 1984), şi face parte din familia lentivirinelor. HIV 2 a fost descoperit mult mai târziu la pacienţii de pe coasta occidentală a Africii, diferă de HIV 1 antigenic şi prin evoluţia mai lentă a bolii. În 1987, la Conferinţa a III-a din Waschington, a fost semnalat şi HIV 3 izolat la bolnavii cu SIDA din Nigeria. Viruşii HIV 1 si HIV 2 formează mai multe subtipuri.

Particula virală HIV 1 – o sferă cu diametru de 1000 de unităţi Å – are la exterior o anvelopă (înveliş), compusă din glicoproteine şi o membrană lipidică, în mijloc – un nucleu cilindric. Glicoproteinele (proteine cu lanţuri de glucide ataşate) sunt constituite din două componente: gp. 41 şi gp. 120. Variabilitatea anvelopei virale este caracteristica principală a acestor viruşi.

Nucleul cilindric este compus din proteinele: p. 24 şi p. 17. ARN-ul viral este localizat în nucleu, împreună cu mai multe unităţi ale reverstranscriptazei.

Genomul HIV conţine: 3 gene comune tuturor retroviruşilor, care determină sinteza glicoproteinelor anvelopei, proteinelor şi reverstranscriptazei, şi 1 antigen de grup, iar HIV 1, pe lângă acestea, are încă 4 gene specifice. HIV 2, din punct de vedere morfologic, al tropismului celular şi al efectului citopatic asupra celulelor T 4, este asemănător cu HIV 1.

La bolnav HIV este prezent în sânge, ganglionii limfatici, lichidul seminal, salivă, sudoare, lapte de mamă.

HIV este sensibil la acţiunea sucului gastric, temperaturii înalte (t 60°C produce inactivarea în 30 min.), alcoolului etilic, hipoclorurii de sodiu 0,2%, acetonei, eterului de 50%, e rezistent la radiaţie şi la raze ultraviolete.

EPIDEMIOLOGIE. Infecţia HIV a declanşat o pandemie care afectează practic populaţia în toate ţările lumii. Rezervorul de infecţie cu HIV îl reprezintă omul în orice stadiu de evoluţie a infecţiei.

Căile de transmitere cunoscute sunt orizontală şi verticală. Orizontală – căile parenterală şi sexuală, verticală – materno-fetală.

Conform diverselor surse de infecţie, copiii pot fi uniţi în două grupe epidemiologice:

I. Copii născuţi de mame infectate cu HIV (bolnave sau purtătoare de virus). Infecţia poate fi transmisă fătului:

– intrauterin prin circulaţia maternă (5-10 % din cazuri);

– intranatal (în cursul travaliului) prin inocularea sau ingestia de sânge sau alte lichide infectate (peste 15% din cazuri);

– postnatal, la scurt timp după naştere, prin consumul de lapte matern infectat (5-15%), dar şi prin îngrijiri neadecvate ulterioare. Calea de transmitere mamă/făt are loc în 21-40% din cazuri. Infecţia HIV la aceşti copii se manifestă în primii 2 ani de viaţă, infecţia intrauterină – după a 5-a lună, uneori chiar după naştere (prematuritate, hiponutriţie, vicii congenitale).

Păstrarea sarcinii la aceste mame infectate se hotărăşte individual. Naşterea are loc prin operaţie cezariană. Alăptarea copilului nu se admite.

II. Copii infectaţi prin intervenţii parenterale, hemotransfuzii, manipulaţii medicale cu lezarea tegumentelor şi a mucoaselor. Astfel se pot molipsi copii de toate vârstele, inclusiv cei hemofilici.

Conform datelor Centrului de supraveghere a infecţiei cu HIV (SUA), din totalul de copii infectaţi – 72% aveau părinţii bolnavi, 15% au avut transfuzii de sânge şi derivate ale sângelui, 5% erau hemofilici.

În Rusia calea principală de transmitere a infecţiei cu HIV a fost cea instrumentală (seringe). S-a dovedit şi posibilitatea infectării copilului de la mamă prin fisurile mamelonare, dacă copilul suportă o stomatită şi invers. Infecţia HIV se realizează şi ca infecţie intraspitalicească. Este posibilă transmiterea infecţiei cu HIV prin contact habitual în familie şi în caz de pătrundere a sângelui bolnavului cu HIV pe pielea sau mucoasele lezate.

PATOGENIE. HIV posedă afinitate faţă de ţesuturi şi organe ce conţin în receptorii specifici ai membranelor plasmatice antigenul de histocompatibilitate glicoproteina CD4, rolul central avându-l limfocitele T-helper care sunt inductori, reglatori ai imunităţii. Celule-ţintă pentru HIV pot fi şi alte celule neposesoare de receptori CD4 (limfocite B, macrofage, celule endoteliale, celule nervoase, digestive, hepatice, miocardice etc.).

După pătrunderea virusului în organism, începe ciclul replicativ care parcurge mai multe etape:

1) etapa iniţială de penetrare intracelulară este realizată prin interacţiunea dintre glicoproteinele anvelopei virale şi receptorul CD4 şi alţi coreceptori aflaţi la suprafaţa membranei celulare:

- gp. 41 intră în membrana celulei-gazdă;
- virusul pierde anvelopa şi nucleocapsida penetrează celula;
- nucleocapsida se dezintegrează, eliberând ARN retroviral;
- ARN viral este transcris într-un ADN sub acţiunea reverstranscriptazei, ADN se integrează în genomul celulei-gazde;

2) sinteza noilor virioni este dirijată de ADN al celulei infectate:
- prin intermediul unui ARN, eliberat în citoplasmă, inițiază sinteza proteinelor virale;
- proteinele virale se asamblează cu ARN din genomul viral, formând nucleocapside-fiice;

3) ieșirea din celulă a noilor virioni, completându-și structura cu un înveliș lipidic;

4) noii vironi sunt gata de a infecta alte celule.

Prin modele matematice s-a putut preciza că:
- numărul noilor virioni apăruți depășește 10 miliarde zilnic;
- durată medie a unui ciclu replicativ in vivo este de 1-2 zile;
- timpul necesar formării unei noi generații virale pentru HIV este de 2-6 zile;
- nivelul plasmatic de ARN viral este foarte înalt în faza infecției acute, scade semnificativ în următoarele două luni, păstrându-se la un nivel ce depășește titrul infectant minim (60000 de copii virale pe ml) în scopul creșterii în stadiul HIV C.l (clasificarea CDC) cu scădere preterminală);
- rata de multiplicare nu este aceeași la toți pacienții: pacienții nonprogresivi cu rata de multiplicare la valori minime; pacienții asimptomatici de termen lung cu rata medie; pacienții rapid-progresivi cu rata de multiplicare foarte mare ce nu poate fi compensată. Majoritatea persoanelor infectate produc o populație de HIV polimorfă. Au fost identificate variante antigenice, neurotrope sau nonneurotrope, sensibile ori rezistente la medicații etc. Un pacient infectat prezintă zilnic până la 100 mii de mutanți ai ARN viral apăruți spontan (nu sub acțiunea terapiei antiretrovirale). În condiții de tratament antiviral tardiv, apare riscul de selecție a mutanților rezistenți.

Astfel, cu cât mai devreme se va purcede la terapia antiretrovirală, cu atât mai mic va fi riscul dezvoltării variantelor rezistente.

Efectele infecției HIV asupra limfocitelor T4 sunt directe (distrucția celulei infectate prin efect citopatogen) și indirecte (mecanisme autoimune, citotoxicitate, anergie etc.). Infecția HIV determină scăderea numărului de limfocite T4, imunodepresia. Când acest număr se reduce până sub un anumit nivel minim necesar, apar manifestări de SIDA.

Limfocitele T4 suportă și numeroase modificări funcționale. Implicarea diferențiată a celor două subpopulații de limfocite (T4 și T8) este caracterizată prin reducerea numărului de limfocite T4 și creșterea tranzitorie a numărului de limfocite T8 în primele faze ale infecției cu HIV, ceea ce face raportul T4:T8 subunitar. Numărul limfocitelor T8 se reduce în faza terminală. La aceasta se adaugă și efectele HIV asupra altor celule implicate în procesele de apărare imună (limfocitele B, macrofagele, celulele NK-kileri). Hiperactivitatea limfocitelor B conduce la o secreție excesivă de imunoglobuline policlonale.

Tulburările cumulate ale imunității umorale și, în special celulare, în infecția HIV conduc la o dereglare profundă a capacității de apărare la infecțiile oportu-

niste virale şi bacteriene, în mod deosebit la bacterii condiţionat patogene. Creşte susceptibilitatea la boli parazitare, fungice şi tumori. Concomitent creşte posibilitatea reacţiilor autoimune, la care organismul începe să se atace el însuşi.

Virusul HIV depăşeşte bariera hematoencefalică şi infectează creierul, unde şi se replică. Replicarea virusului în creier iniţial poate avea loc fără a fi însoţită de manifestări clinice, dar poate induce manifestări clinice: meningite, encefalite, edem cerebral.

În lichidul cefalorahidian se înregistrează: pleiocitoză, proteinorahie sporită, glucorahie redusă. EEG e de tip lent.

Tomografia computerizată prezintă dilataţie a ventriculilor cerebrali şi atrofie cerebrală.

CLASIFICAREA INFECŢIEI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENŢEI UMANE (HIV) LA COPII

O persoană infectată HIV, fiind clasificată într-o grupă, nu poate fi reclasificată în alta mai puţin severă, chiar şi în cazul în care parametrii clinici şi imunologici se ameliorează.

Categoria N – asimptomatică – copil HIV pozitiv fără manifestări clinice caracteristice infecţiei HIV sau prezintă numai una din manifestările clinice înscrise în categoria A.

Categoria A – simptomatologie uşoară – copil HIV pozitiv care prezintă două sau mai multe dintre manifestările clinice indicate în continuare, dar nu prezintă niciuna din grupele B sau C:

- limfoadenopatie (>0,5 cm cu cel puţin două localizări);
- hepatomegalie;
- splenomegalie;
- dermatită;
- parotidită;
- infecţii respiratorii repetate sau persistente, sinuzită, otită medie.

Localizarea bilaterală este egală cu o singură localizare.

Categoria B – simptomatologie moderată – copil HIV pozitiv care nu prezintă simptome ce se referă la grupa C, ci alte simptome atribuite infecţiei HIV:

- anemie (Hb<8g/dl), neutropenie (<1000/mm) sau trombocitopenie (<100 000/mm) cu durata egală sau mai mare de 30 de zile;
- meningită bacteriană, pneumonie sau septicemie (un singur episod);
- candidoză orofaringiană persistentă (mai mult de două luni);
- cardiomiopatie.
- infecţie cu virusul Cytomegalic cu debutul ce precede vârsta copilului de o lună;
- diaree recurentă sau cronică;
- hepatită;

- stomatită cu virusul Herpes simplex recurentă (mai mult decât două episoade într-un an);
- Herpes zoster – mai mult de două episoade sau mai mult de un dermatom;
- leiomiosarcom;
- pneumonie interstițială limfoidă;
- nefropatie;
- febră persistentă (cu durata mai mare de o lună);
- toxoplasmoză (debutul precedă vârsta copilului de o lună);
- varicelă diseminată.

Categoria C – simptomatologie severă – copil HIV pozitiv care prezintă oricare dintre manifestările clinice înscrise în definiția de caz SIDA pentru supraveghere (1987):

- infecții bacteriene severe, multiple sau recurente: septicemie, pneumonie, meningită, infecții ale oaselor și articulațiilor sau abcese ale organelor interne;
- candidoză esofagiană sau pulmonară;
- coccidioidomicoză diseminată;
- criptococoză extrapulmonară;
- criptosporidioză și izosporidioză cu diaree persistentă peste o lună;
- citomegalie cu debutul simptomatologiei precedând vârsta copilului de o lună;
- retinită CMV;
- encefalopatie;
- infecție cu Herpes simplex, ce produce ulcer mucocutanat și persistă mai mult de o lună, esofagită, pneumonie, bronșită;
- histoplasmoză diseminată;
- sarcom Kaposi;
- limfom primar cerebral;
- limfom Burkitt sau imunoblastic ori limfom cu celule mari;
- tuberculoză diseminată sau extrapulmonară;
- infecție cu mycobacterium, alte specii sau specii neidentificate, diseminate;
- pneumonie cu Pneumocistis jiroveci;
- leucoencefalită multifocală progresivă, septicemie cu Salmonella (netifoidică) recurentă;
- toxoplasmoză cerebrală cu debut după prima lună de viață;
- Wasting sindrom în absența unei boli (alta decât HIV) capabile să inducă simptomatologia următoare: pierderea ponderală persistentă mai mult decât 10% față de masa normală, la un copil în vârstă mai mare de 1 an, plus diaree cronică (cel puțin două scaune pe zi, cu o durată de peste 30 de zile) sau febră (măsurată) cu o durată de peste 30 de zile intermitentă sau continuă.

Clasificarea imunologică și clinico-imunologică este prezentată în *tabelele 23 și 24*.

Tabelul 23

Clasificarea imunologică la copii mai mici de 13 ani infectaţi HIV

Gradul supresiei imune	Vârsta					
	<12 luni		1-5 ani		6-12 ani	
	Limfocite CD4					
	Nr.	% din totalul limfocitelor	Nr.	% din totalul limfocitelor	Nr.	% din totalul limfocitelor
Absentă	Peste 1500	Peste 25	Peste 1000	Peste 25	Peste 500	Peste 25
Moderată	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Severă	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Notă. La copii este important nu numărul absolut de limfocite CD4, ci raportul lor procentual.

Tabelul 24

Clasificarea clinico-imunologică a infecţiei HIV la copii mai mici de 13 ani

Categorii imunologice	Grupele clinice				Imunologic					
	N:	A:	B:	C:	Vârsta copilului					
	Asimptomatic	Semne şi simptome minore	Semne şi simptome moderate	Semne şi simptome severe	<12 luni		1-5 ani		6-12 ani	
					Nr. CD 4	%	Nr. CD4	%	Nr. CD 4	%
Supresie evidentă (1)	N 1	A 1	B 1	C 1	Peste 1500	Peste 25	Peste 1000	Peste 25	Peste 500	Peste 25
Supresie moderată (2)	N 2	A 2	B 2	C 2	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Supresie severă (3)	N 3	A 3	B 3	C 3	Sub 750	Sub 15	Sub 500	Sub 15	Sub 200	Sub 15

Dacă gradul de imunosupresie (numărul de CD4) nu este posibil de a fi determinat, putem utiliza clasificarea clinică a infecţiei HIV (OMS, 1994):

1. Perioada de incubaţie.
2. Infecţia acută (primoinfecţia).
3. Infecţia cronică asimptomatică.
4. Infecţia cronică simptomatică (corespunde categoriei A).
5. Pre SIDA sau complexul SIDA – asociat (corespunde categoriei B).
6. SIDA (corespunde categoriei C).

I. Perioada de incubaţie

Incubaţia durează 3-4 săptămâni (mai scurtă fiind după hemotransfuzii).

II. Infecţia acută (primoinfecţia). Primele manifestări clinice apar la 20-30% dintre persoanele infectate. Primoinfecţia evoluează cu următoarele sindroame:

– sindrom de mononucleoză infecţioasă (20-50% din cazuri) cu febră, artralgii, mialgii, hipertrofie poliganglionară, hepatomegalie, uneori splenomegalie, hipertransaminazemie, în sânge limfocite tinere (dar „mononucleoză cu limfopenie");
– sindromul respirator (febră, intoxicaţie, faringită, amigdalită);
– limfoadenopatie, uneori erupţii cutanate (e posibilă pneumonia intestinală);
– sindrom diareic;
– sindrom hemoragic (trombocitopenie acută, trombocite < 50 mii/μl);
– manifestări neurologice (encefalită, meningită seroasă, neuropatii periferice).

Durata infecţiei acute – de la 1-2 săptămâni până la 2-3 luni. Persoana este contagioasă.

În prezenţa manifestărilor clinice ale stadiului iniţial al bolii, infecţia cu HIV ar putea fi suspectată în cazul existenţei şi a altor argumente pentru aceasta (apartenenţa unui grup de risc) şi confirmată serologic.

III. Infecţia cronică asimptomatică

Infecţia acută trece în infecţie asimptomatică de durată lungă între 2-3 şi peste 10 ani şi mai mult în funcţie de vârsta copilului (mai scurtă la sugari şi mai lungă la copii mari şi adulţi), de calea de inoculare şi masivitatea infecţiei (mai scurtă în cazul infecţiei posttransfuzionale şi perinatale), de tipul virusului (pentru HIV 2 mai lungă) etc. În primele 3 luni ale acestei perioade, bolnavul este contagios, însă nu posedă anticorpi circulanţi decelabili prin teste uzuale. Apoi se realizează seroconversia şi testele serologice devin pozitive. Contagiozitatea se menţine.

Fiind seropozitivi, pacienţii au starea generală nemodificată şi o adenopatie moderată ca mărime şi număr.

IV. Infecţia cronică simptomatică (corespunde categoriei A)

V. Pre SIDA sau complexul SIDA-asociat (corespunde categoriei B)

VI. SIDA (corespunde categoriei B)

PARTICULARITĂŢILE CLINICE ŞI DE EVOLUŢIE ALE INFECŢIEI HIV ŞI SIDA LA COPII

La copiii mari, infecţia HIV evoluează aproape ca la adulţi. Consecinţele grave sunt mai puţin frecvente la copiii mari, la care sistemul nervos central anterior a reuşit să se dezvolte normal. Copiii infectaţi postnatal fac o evoluţie a infecţiei HIV mai lentă decât cei infectaţi vertical. Evoluţia infecţiei perinatale este mai rapidă (în 2-4 ani ajunge la stadiul final de SIDA). La copiii de vârsta fragedă, cele mai frecvente manifestări clinice sugestive pentru infecţia HIV sunt: febra persistentă, diareea persistentă sau recidivantă, transpiraţii nocturne, hepato-, splenomegalia, limfadenopatia generalizată, pneumonia interstiţială primară, manifestările neurologice (50%), scăderea staturo-ponderală.

Dintre infecţiile oportuniste indicatoare, cele mai frecvente la copii sunt: infecţiile bacteriene cu pneumococi, salmonele, escherichii, haemophilus influenzae, deseori nosocomiale; infecţiile virale (cu viruşi respiratori, Herpes simplex, Herpes zoster), moluscum contagiozum cu localizări multiple, boli parazitare (scabie generalizată norvegiană infectată). Infecţia HIV la copii este frecvent asociată cu hepatitele virale B şi C. Infecţiile intercurente la copii cu infecţia HIV (rujeola, varicela etc.) au o evoluţie durabilă cu complicaţii. Pneumonia cu Pneumocistis jiroveci la copii are o evoluţie mai rapidă. Mai rar decât la adulţi se observă tumorile maligne.

În infecţia cu HIV intrauterină sunt caracteristice:

- microcefalia;
- anomalii multiple craniene şi faciale;
- fruntea bombată asemănătoare cu o cutie;
- turtirea piramidei nazale;
- vicii cardiace;
- exoftalm, strabism;
- sclere albastre;
- retard psihic şi fizic;
- copiii se nasc prematuri.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul infecţiei cu HIV se bazează pe date clinice, epidemiologice şi de laborator.

Datele clinice au fost descrise mai sus. Din datele epidemiologice se iau în considerare:

- existenţa infecţiei HIV la mamă sau la alţi membri ai familiei;
- existenţa în antecedente a unor transfuzii de sânge necontrolat serologic şi a derivaţilor de sânge;
- intervenţii chirurgicale, tratamente parenterale multiple;
- la copii mari: toxicomania de uz intravenos, viaţa sexuală dezordonată şi neprotejată, boală sexual-transmisibilă, abuzul sexual.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR. Se aplică un şir de teste.

Teste virusologice: detecţia HIV prin cultură şi reacţia de polimerizare în lanţ (RPL) a ADN sau ARN polimerazei. La majoritatea copiilor infectaţi în vârstă de până la o lună şi, practic, la toţi copiii infectaţi în vârstă de până la 6 luni, testele virusologice pozitive indică prezenţa infecţiei cu HIV. Testarea diagnostică trebuie realizată în primele 48 de ore de viaţă (circa 40% din rezultatele pozitive la copiii infectaţi), la vârsta de 6 săptămâni, la vârsta de 3 luni. RPL ADN HIV este metoda virusologică preferată pentru diagnosticarea infecţiei cu HIV la copii mai mici de 18 luni.

Depistarea HIV prin cultură are o sensibilitate similară cu RPL ADN, însă este costisitoare şi prezintă rezultate mai întârziate.

Testele ce determină ARN HIV plasmatic pot fi de asemenea utile în diagnosticul infecţiei perinatale. Testele de determinare a ARN HIV sunt utilizate pentru aprecierea concentraţiei virale în sângele periferic („încărcătura virală") în

scop de diagnostic, de precizare a progresiei bolii şi de control asupra eficacităţii terapiei antiretrovirale.

Testarea iniţială (probele de sânge din cordonul ombilical nu trebuie folosite) până la vârsta de 48 de ore cu rezultat pozitiv indică infecţia precoce intrauterină. Copiii cu rezultate negative la aceste testări (inclusiv în prima săptămână de viaţă) şi rezultate ulterioare pozitive sunt consideraţi ca având infecţie tardivă.

Testele pentru detectarea antigenului p 24 sunt specifice pentru infecţia cu HIV la copii, dar mai puţin sensibile, comparativ cu cele expuse mai sus. Folosirea izolată a testelor pentru antigenul p 24 este recomandată pentru diagnosticul infecţiei cu HIV la copii în vârstă de până la o lună.

Teste serologice de depistare a anticorpilor anti HIV (AIE sau testul rapid). AIE (relativ ieftină, sensibilă şi specifică) are valoare de depistare a copiilor infectaţi cu HIV, de la vârsta de 18 luni, dar rezultatele pozitive se confirmă neapărat prin teste virusologice. AIE poate avea rezultate fals pozitive la nou-născuţi, copii până la vârsta de 18 luni (sunt anticorpii materni de tip IgG transmitere transplacentară), dar şi din motive tehnice (5% din cazuri). Sunt posibile şi rezultate fals negative în perioada bolii, când încă nu au apărut anticorpii sau titrul lor este mic (la copii titrul anticorpilor este mai mic decât la adulţi).

Din aceste considerente, atât în cazul rezultatului pozitiv, cât şi al celui negativ, la copii cu suspiciune clinico-epidemiologică acest test se repetă imediat în altă probă de sânge (în primul caz) sau la 3 luni (în ultimul caz).

Potrivit recomandărilor Biroului regional pentru Europa al OMS, copiii născuţi din mame HIV-infectate nu trebuie să fie alimentaţi la sân. Dacă totuşi copilul este alăptat la sân, investigaţiile virusologice pot fi efectuate în orice moment. Dacă rezultatul este negativ, testarea repetată urmează să fie efectuată nu mai devreme decât peste 6 săptămâni după supravegherea completă a alimentaţiei naturale la sân.

Două sau mai multe rezultate negative la testele de determinare a anticorpilor anti HIV efectuate la vârsta între 6 şi 18 luni exclude infecţia cu HIV la copii fără date clinice de infecţie. Infecţia cu HIV poate fi exclusă la vârsta de 18 luni, dacă testul de determinare a anticorpilor anti HIV este negativ, hipogamaglobulinemia e absentă, testele virusologice de determinare a HIV sunt negative şi copilul nu are semne clinice definitorii pentru SIDA.

Teste pentru punerea în evidenţă a tulburărilor imunologice pe parcursul bolii şi urmărirea evoluţiei bolii sub tratamentul antiretroviral. Cunoaşterea statutului imunologic (numărul de limfocite CD4) al copilului cu infecţie HIV şi SIDA are importanţă pentru stabilirea conduitei terapeutice şi pentru monitorizarea ulterioară a infecţiei. Valorile CD4 e necesar să fie apreciate cât de curând posibil după ce copilul a avut rezultate pozitive la testarea pentru HIV şi în continuare la fiecare 3 luni. Valorile limfocitelor CD4 vor fi determinate atunci, când starea copilului este stabilă clinic (în absenţa bolilor intercurente).

Către alte tulburări imunologice se referă: raportul CD4/CD8 subunitar (normal este între 1 şi 2), limfopenie totală, hipergamaglobulinemie policlonală (IgG şi IgA mai ales), anergie la intradermoreacţii.

Teste biochimice: hipoalbuminemie şi hipergamaglobulinemie, hipocolesterolemie etc.

Modificări hematologice: anemie, leucopenie sub 4×10^9/l, neutropenie, trombocitopenie, VSH accelerată. La copiii mici mai frecvent se înregistrează anemie, leucocitoză, limfocitoză, trombocitopenie, VSH accelerată.

TRATAMENT.

1. Tratamentul etiologic antiretroviral

Strategiile terapeutice se concentrează recent asupra instituirii precoce a tratamentelor antiretrovirale, capabile să suprime la maximum replicarea virală pentru a reduce dezvoltarea rezistenţei virale şi a menţine funcţia imună a organismului. S-a demonstrat că riscul pentru transmiterea perinatală poate fi diminuat substanţial prin terapia antiretrovirală cu zidovudină administrată în timpul sarcinii, travaliului şi la nou-născut. Chimioprofilaxia cu zidovudină la etapa neonatală trebuie iniţiată cât mai devreme după naştere. Profilaxia pneumoniei cu Pneumocystis jiroveci trebuie iniţiată la vârsta de 4-6 săptămâni la toţi copiii născuţi din mame HIV-infectate.

Terapia antiretrovirală este recomandată copiilor infectaţi cu HIV având simptome clinice ale infecţiei, dovadă a supresiei imune (valoarea prag a CD4 – 350/μl), indiferent de vârsta copilului, stadiul clinic al infecţiei sau de concentraţia virală. S-a demonstrat că terapia antiretrovirală la copii cu semne clinice ale infecţiei cu HIV încetineşte progresia clinică şi imunologică, îndepărtează sfârşitul letal.

Toate preparatele antiretrovirale cunoscute şi folosite în prezent realizează blocarea replicării virale.

Primul preparat – zidovudina (azidotimidină sau retrovir) – a fost descoperit în 1987, doza minimală activă pentru copil fiind de 300 mg pe zi.

Alte preparate antiretrovirale:

1. Inhibitori de reverstranscriptază de tip analog de nucleozid:
   - didanozina (DDI);
   - zalcitabina (DDC), nu se administrează la copii mai mici de 13 ani;
   - lamivudina, preparat de rezervă, posedă activitate antivirală şi faţă de virusul hepatitic B;
   - stavudina.
2. Inhibitori nonnucleozidici de reverstranscriptază au o eficienţă mai redusă şi sunt toxici (delavirdina, pentru copii – nevirapina).
3. Inhibitori de proteaze. Sunt recomandate în combinaţie triplă sau quadriplă cu 2-3 inhibitori de reverstranscriptază. Aceste preparate sunt: nelfinavir, ritonavir (norvir), indinavir (crixivan), zaquinavir (invirase). Inhibitori de proteaze cu forme de prezentare pentru sugari şi copiii mici sunt: nelfinavir sub formă de praf care poate fi amestecat cu apă sau alimente, ritonavir în forme de lichid. Dozele acestor preparate pentru copiii în vârstă de până la 2 ani încă nu au fost stabilite. Pentru copii care pot înghiţi capsule este indicat indinavirul. Datele referitoare la dozarea preparatelor antiretrovirale la nou-născuţi sunt foarte limitate.

Monoterapia cu preparate antiretrovirale în prezent nu mai este recomandată în tratamentul infecţiei cu HIV.

Terapia combinată (2,3 şi chiar 4 preparate) este recomandată pentru toţi copiii şi adolescenţii care sunt trataţi cu antiretrovirale. În comparaţie cu monoterapia, terapia combinată:

- reduce progresarea bolii;
- determină un răspuns virusologic mai intens şi mai prelungit;
- întârzie dezvoltarea mutanţilor virali rezistenţi la medicamentele folosite.

Cu toate acestea, monoterapia cu zidovudină se foloseşte la sugari aflaţi într-un stadiu nedeterminat al infecţiei HIV în primele 6 săptămâni de viaţă şi pentru prevenirea transmiterii perinatale a infecţiei HIV. Copiii în vârstă de până la un an, identificaţi cu HIV-infecţie în cursul chimioprofilaxiei cu zidovudină, trebuie trataţi în continuare, aplicând combinaţia de medicamente antiretrovirale.

În cazul infecţiei primare perinatale, se recomandă terapia triplă, deoarece asigură cea mai bună ocazie de menţinere a funcţiei imune şi de întârziere a progresiei bolii.

Scopul terapiei antivirale este supresia maximă a replicării virale.

Schemele terapiei antiretrovirale (TARV) de prima linie la copil sunt prezentate în *tabelul 25.*

Tabelul 25

Schemele (TARV) de prima linie la copil

Vârsta	Clasele de remedii ARV	Combinarea remediilor ARV
< 3 ani (sau masa corporală <10 kg)	2 INTI + INNTI	Abacavir (sau zidovudină) + lamivudină a + nevirapină b
≥ 3 ani	2 INTI + INNTI	Abacavir (sau zidovudină) + lamivudină a + efavirenz b,c

a) În cazul copiilor, care n-au fost supuşi acţiunii preparatelor ARV, combinaţia abacavir + lamivudină este foarte eficientă. Studiul PENTA 5 a confirmat cert avantajele acestei scheme (http://www.ctu.mrc.uk/penta/trials.htm). În prezent stavudina nu se recomandă din cauza riscului sporit de dezvoltare a lipodistrofiei.

b) Efavirenz nu se recomandă copiilor sub 3 ani sau cu ponderea corporală sub 10 kg; acesta este contraindicat, de asemenea, fetiţelor de vârstă postpubertară, active sexual, fără contracepţie sigură sau aflate în primul trimestru de sarcină. În cazul copiilor trecuţi de 3 ani, se dă preferinţă efavirenzului faţă de nevirapină.

c) Nevirapina nu se recomandă fetiţelor de vârstă postpubertară (acestora tratamentul le este administrat conform schemelor pentru adulţi), la care numărul iniţial al limfocitelor CD4 > 250/μl.

Ineficacitatea terapiei ARV după prima schemă poate fi apreciată nu mai devreme decât peste 24 de săptămâni de tratament şi cu condiţia respectării regimului.

Dozele preparatelor ARV se vor verifica la fiecare 3 luni de tratament în mg/kg/corp.

Modificarea terapiei antiretrovirale se face din următoarele motive:

a) progresia bolii dovedită în baza parametrilor virusologici, imunologici şi clinici;

b) toxicitate şi intoleranţă la preparatele utilizate;

c) date noi despre preparate mult mai eficace;
d) creşterea încărcăturii virale;
e) consideraţii imunologice şi clinice.

Se vor schimba toate 3 preparate (4) din combinaţia anterioară (un alt regim antiretroviral).

2. Tratamentul infecţiilor oportuniste. Tratamentul infecţiilor oportuniste depinde de etiologia şi gravitatea lor, durata bolii, evoluţia recidivantă, infecţiile asociate. Există mai multe preparate care se încearcă în tratamentul bolilor oportuniste în infecţia HIV şi SIDA la copii.

*1. **Infecţiile virale:***

- Infecţiile **cu virus Herpes simplex** se tratează cu aciclovir per os, 200 mg, de 5 ori pe zi; în cazuri grave – i.v., 15-30 mg/kg/zi diluat în sol. glucoză 5%, în 3 perfuzii/zi pe parcursul a două săptămâni, apoi per os, 600-800 mg/zi, în 4 prize pe viaţă.
- **Varicela** se tratează cu aciclovir: sugari 30 mg/kg/zi în trei doze i.v. diluat în 100 ml de sol. glucoză 5%, în perfuzie de 1 oră, timp de 7-10 zile. Copii peste 1 an: 500 mg/kg/doză la fiecare 8 ore i.v. diluat în 100 ml de sol. glucoză 5%, în perfuzie de 1 oră, 7-10 zile.
- Infecţia **cu virus varicelo-zosterian** se tratează la fel cu aciclovir, i.v., în doză de 20 mg/kg/zi per os, la 6 ore (dar nu mai mult de 800 mg/doză), 5-7 zile, apoi în recidive.
- Infecţia **cu citomegalovirus** se tratează cu ganciclovir, i.v., în doză zilnică de 10 mg/kg, în două perfuzii lente pe zi, 21 de zile.

*2. **Infecţiile bacteriene:***

Infecţiile cu pneumococi şi cu Haemophilus influenzae (meningite, pneumonii, septicemii) se tratează cu două antibiotice: cefalosporine de gen. a II-a sau a III-a, augmentin cu aminoglicozide (gentamicină sau amikacină), în doze de vârstă, 14 zile (în infecţia cu Haemophilus influenzae – 21 de zile).

Salmonelozele (forme generalizate) se tratează cu betalactamine (augmentin, unasin), chinolone (pefloxacină sau ciprofloxacină) ori cefalosporine de generaţia a II-a.

*3. **Infecţiile cu micobacterii:***

Tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară se tratează cu 4 preparate tuberculocide (rifampicină, etambutol, pirazinamidă şi izoniazidă). Infecţiile cu micobacterii atipice intracelulare (3 sau 4 preparate din claritromicină sau azythromicină în asociere cu etambutol şi amikacină).

*4. **Infecţiile fungice:***

Candidozele profunde şi generalizate se tratează cu ketoconazol, fluconazol. Criptococcoza – cu amfotericină B cu flucitozină. Histoplasmoza – cu amfotericină B.

*5. **Infecţiile cu protozoare:***

- Pneumocistoza se tratează cu co-trimoxazol (per os şi i.v.) în doză de 20 mg/kg/zi, 14-21 de zile, apoi în doză de întreţinere – 20 mg/kg/zi, per os.

- Toxoplasmoza se tratează cu pirimetamină 50-75 mg/kg/zi asociată cu sulfadiazină (4-8 g/kg/zi) şi cu acid folinic 10 mg/zi în cură indefinită. Se pot folosi antibiotice: claritromicină cu doxiciclină.
- Isosporiaza se tratează cu co-trimoxazol sau pirimetamină cu acid folinic.
- Criptosporidiaza se poate trata cu rovamicină 3-4g/zi sau eritromicină.
- Stronghiloidoza se tratează cu tiabendazol 50 mg/kg/zi (la 12 ore) sau mebendazol 5-7 zile.

PROFILAXIE. Se fac mai multe încercări pentru a obţine vaccinul contra infecţiei cu HIV, dar profilaxia specifică nu este deocamdată soluţionată.

Pentru reducerea riscului de transmitere materno-fetală a infecţiei cu HIV se efectuează:

- controlul serologic al tuturor gravidelor;
- prescrierea medicaţiei antiretrovirale ante-partum, intra-partum şi post-partum;
- acţiuni obstetricale raţionale (operaţia cezariană);
- evitarea alaptării de către mamele seropozitive;
- se recomandă controlul serologic înaintea căsătoriei. Transmiterea virusului pe cale parenterală prin sânge şi derivaţi de sânge se evită prin utilizarea instrumentelor de unică folosinţă, sterilizarea instrumentelor de folosire repetată prin autoclavare, căldură uscată şi dezinfecţie, testarea serologică a donatorilor de sânge la anticorpi anti HIV, restrângerea transfuziilor de sânge şi de derivaţi de sânge copiilor etc.

Transmiterea infecţiei cu HIV sexuală e posibilă şi la copii. Pentru a o evita este foarte importantă educaţia sanitară în şcoli (discuţii, prelegeri), de asemenea prin mass-media.

Profilaxia infecţiilor oportuniste – vaccinarea conform calendarului imunizărilor – poate fi efectuată în perioada asimptomatică a infecţiei HIV. Infecţiile oportuniste pot fi prevenite şi prin evitarea contactelor cu bolnavi, la fel şi prin administrarea o dată în lună a gamaglobulinei de uz intravenos.

NEUROTOXICOZA ÎN BOLILE INFECŢIOASE LA COPII DE VÂRSTĂ FRAGEDĂ

Neurotoxicoza este un sindrom clinic complex şi foarte grav, instalat brusc, produs de microorganisme şi toxinele eliberate de acestea, caracterizat prin afectări nervoase şi viscerale multiple, insuficienţă hemodinamică acută şi suferinţă celulară consecutivă.

Lezarea toxică a sistemului nervos poate fi considerată ca una din cele mai grave complicaţii ale bolilor infecţioase la copii, mai ales la cei de vârstă fragedă, determinând un prognostic nefavorabil. Neurotoxicoza este mai frecventă în viroze respiratorii: gripă, adenoviroze, viroze respiratorii sinciţiale (29-75%), îndeosebi când sunt asociate cu infecţiile bacteriene. În infecţiile gastrointestinale, neurotoxicoza se evidenţiază la 26,5-56,6% din bolnavi.

Apariţia şi evoluţia neurotoxicozei, cât şi consecinţele ei se află în deplină dependenţă de:

– starea generală a organismului şi în special a sistemului nervos central în perioada precedentă;

– starea de reactivitate scăzută a organismului prin îmbolnăviri (viroze repetate etc.), anemie, rahitism, alergie etc.;

– particularităţile SNC anatomo-fiziologice, de neuropremorbidul specific. Se au în vedere: neuroinfecţii, intoxicaţii acute cu toxice convulsivante, traumatisme craniocerebrale, encefalopatii perinatale;

– premorbidul alergic.

Pornind de la cele menţionate, se poate concluziona că cea mai mare atenţie medicul de familie e necesar să o acorde copiilor cu astfel de antecedente, unindu-i într-un grup special – „copii cu pericol de neurotoxicoză" pentru supraveghere şi tratament periodic.

Măsurile de profilaxie şi tratament aplicate pot conduce la scăderea mortalităţii şi invalidităţii copiilor. În prezent, mortalitatea sugarilor mici cu acest sindrom toxic atinge peste 40%, iar jumătate din cei rămaşi în viaţă se aleg cu sechele importante.

Există mai mulţi termeni ce pot sugera polimorfismul clinic al manifestărilor neurologice în bolile infecţioase la copii, şi anume: „toxicoză infecţioasă primară", „encefalopatie acută", „encefalopatie toxică", „reacţie encefalică" etc.

Medicii pediatri din Moldova folosesc termenul „neurotoxicoză" după Iu.E.Veltişcev, care în 1969 a publicat definiţia acesteia în felul următor: „Neurotoxicoza este o stare gravă a organismului ce apare prin lezarea sistemului nervos central de către microorganisme, toxine sau substanţe toxice apărute în metabolism şi procesele imunologice".

De fapt, termenul „neurotoxicoză" pentru prima dată a fost propus de R. Marquezi şi R. Debrai (1954), care au descris toxicoza sistemului nervos în bolile infecţioase. Este necesar de a menţiona că manifestările clinice şi modificările morfopatologice ale bolilor infecţioase în formele toxice şi cele în neurotoxicoză sunt identice, ceea ce permite de a considera toxicoza infecţioasă drept neurotoxicoză.

Particularităţile morfofiziologice ale organismului sugarului îi asigură acestuia o deosebită predispunere la neurotoxicoză, şi anume:

a) insuficienţa imunologică care face posibilă generalizarea infecţiilor virale şi bacteriene;

b) particularităţile sistemului nervos central;

c) imaturitatea histologică, biochimică şi funcţională:

– scoarţa cerebrală nediferenţiată;
– mielinizarea insuficientă a căilor nervoase;
– dezvoltarea rapidă a creierului ce induce hiperemie şi aşa-numitul „edem fiziologic";
– instabilitatea neurovegetativă;
– configuraţia spaţiului subarahnoidian care la sugar este mic, ceea ce are drept consecinţă instalarea rapidă a hipertensiunii intracraniene;
– pragul convulsivant scăzut;
– excesul de apă în creier.

O atenţie deosebită se acordă patologiei cerebrale perinatale în cazul căreia la 92% din copiii cu boli infecţioase se dezvoltă neurotoxicoza.

PATOGENIE. Mecanismul de producere al neurotoxicozei este complex.

Neurotoxicoza are drept bază lezarea sistemului nervos central şi vegetativ de bacterii, toxine, substanţe eliminate de viruşi, produsele descompunerii ţesuturilor, produsele toxice din metabolism patologic, care prin acţiunea lor asupra vaselor sangvine conduc, în primul rand, la spasmarea lor, apoi la dilatare.

Elementele fundamentale constau din decompensarea acută a patului vascular prin reducerea bruscă a volumului circulant şi cresterea rezistenţei periferice urmată de tulburări importante în microcirculaţie şi instalarea tulburărilor metabolice grave. Paralel se declanşează o hiperactivitate a sistemului nervos simpatic, manifestată printr-o vasoconstricţie periferică prin secreţie de catecolamine.

Prin urmare, se realizează hipoxia tisulară şi producerea de histamină şi substanţe histaminiforme, care provoacă cresterea permeabilităţii peretelui vascular şi dereglarea microcirculaţiei. Apare edemul perivascular şi hemoragii, precum şi manifestări de coagulare intravasculară diseminată.

Agravarea hipoxiei produce dereglări homeostazice – modificarea influxurilor şi efluxurilor ionilor de Na şi acidoză metabolică, iar activarea sistemului kininelor contribuie la creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice şi la pătrunderea kininelor libere în LCR care, acţionând în mod direct asupra ţesuturilor nervoase şi vasculare, stimulează producerea LCR în exces, provoacă edem cerebral şi hipertensiune intracraniană. Histopatologic, neurotoxicoza prezintă edem cerebral prin encefalopatie metabolică, cu lezarea mitocondriilor celulare.

TABLOUL CLINIC al neurotoxicozei prezintă, în primul rând:

- dereglări neurologice;
- insuficienţa hemodinamicii periferice;
- hipertermie.

Aceste sindroame pot fi frecvent însoţite de insuficienţă: respiratorie, cardiovasculară, renală, hepatică, suprarenală.

Neurotoxicoza se prezintă clinic în faze sau stadii, a căror desfăşurare este deosebit de rapidă şi, totodată, importantă pentru succesul măsurilor terapeutice.

I. Faza hiperdinamică sau iritativă. Se caracterizează prin debut acut, brusc. Cele mai importante semne sunt:

- hipertermie (39-40°C);
- agitaţie, hiperexcitabilitate psihomotorie;
- vome repetate, insomnie, somn inversat, somn superficial (cu tresăriri, ţipete în timpul somnului);
- hiperestezie;
- cefalee stabilă;
- tremor, mişcări de stereotip;
- convulsii scurte clonice;
- dispnee, tahipnee, tahicardie (pulsul accelerat);

– TA crescută sau în normă;
– tegumente calde, uscate, fără erupţii, faciesul congestionat;
– pupile miotice cu reacţie la lumină;
– hipertonie musculară;
– reflexe osteotendinoase exagerate;
– fontanela anterioară sub presiune;
– redoare de ceafă uşoară;
– pielea uscată şi palidă;
– diureza adecvată.

Durata fazei I este, de obicei, scurtă (câteva ore) şi observată mai frecvent în condiţii de domiciliu. Trece uşor în faza II, semnele căreia vor fi evidenţiate la internare.

II. Faza hipodinamică cu semne de inhibiţie a SNC şi tulburări de conştiinţă (somnolenţă). Este caracterizată prin:
– hipertermie stabilă, malignă;
– adinamie, hipotonie musculară;
– somnolenţă, dezorientare;
– convulsii clonice, tonice şi clonico-tonice generalizate;
– hiperestezie;
– semne de iritare meningiană – redoare de ceafă, semnele Lesage, Kernig, Brudzinshi, LCR fiind hipertensiv, normal la analiză;
– fontanela anterioară sub presiune sau bombată;
– pupile miotice cu reacţie la lumină slabă;
– tegumente palide, cianoză, desen marmorat, sclere injectate;
– membre reci şi umede (debitul cardiac scăzut, hipovolemie);
– reflexe osteotendinoase diminuate;
– paralizii de nervi cranieni (III, IV, VII) şi alte semne cerebrale de focar;
– cord: limitele crescute, zgomote asurzite, tahicardie, apoi bradicardie; bradiaritmie, TA scăzută;
– pulmoni: respiraţie frecventă, raluri umede;
– hepatomegalie;
– oligoanurie;
– pareză intestinală;
– coagulopatie de consum.

III. Faza terminală (coma cerebrală profundă).

Semne caracteristice:
– comă profundă, lipseşte orice reacţie la mediul extern şi stimulenţi fizici;
– temperatura corpului scăzută, subnormală (hipotermie);
– tegumente cianotice, marmorate, reci, cu manifestări hemoragice;
– pupilele dilatate, anizocorie, lipseşte reacţia la lumină;
– disfagie, disfonie, strabism, semnul „apus de soare", ptoză palpebrală şi alte semne de focar;
– hipotonie musculară, atonie;

– reflexele peretelui abdominal şi osteotendinoase lipsesc;
– apariţia reflexelor patologice;
– convulsii tonice, tonico-clonice;
– semnele meningiene dispar;
– bradicardie, bradiaritmie, TA scazută, zgomote cardiace asurzite;
– manifestări hemoragice şi digestive;
– apare rigiditate de decerebrare;
– examenul fundului de ochi determină: edem papilar (semn de edem cerebral acut în neurotoxicoză), spasme arteriolare, dilataţie venoasă, hemoragii perivasculare, edem retinian (aspect hipertensiv).

În fazele II şi III, hipertensiunea intracraniană se măreşte până la decompensare, apare pericolul de dislocare a creierului şi strangulare a trunchiului cerebral caracterizată clinic prin insuficienţă respiratorie şi cardiovasculară severă.

Criteriile clinice de dislocare cerebrală sunt:
– dispnee în progres;
– bradipnee, respiraţie aritmică;
– bradiaritmie;
– semne clinice de edem pulmonar;
– midriază, uneori anizocorie;
– pupilele dilatate nu reacţionează la lumină;
– tensiune arterială scazută;
– tresăriri convulsive sau mişcări involuntare rapide ale unui grup muscular;
– comă.

După I.Ilciuc cu coaut. (1996), neurotoxicoza (encefalopatia toxico-infecţioasă) poate fi clasificată conform gradului de severitate (*tabelul 26*), iar sindroamele clinice de bază pot fi divizate în sindroame preponderent cerebrale şi sindroame preponderent somatice (*tabelul 27*).

Tabelul 26

Particularităţile clinice de afectare a SNC în neurotoxicoză (encefalopatia toxico-infecţioasă – ETI) la copii de vârstă fragedă

Nr. d/o	Semne clinice	Gradele de severitate a neurotoxicozei		
		I	II	III
1	Conştiinţa	Excitaţie psihomotorie	Inhibiţie psihomotorie până la sopor	Sopor, comă
2	Somnul	Superficial	Somnolenţă	Sopor, comă
3	Convulsii	Stare preconvulsivă sau convulsii	Tonico-clonice, se repetă frecvent	Tonico-clonice sau tonice, stare de rău convulsiv, dispar în coma profundă
4	Pupilele	Mioză moderată, reacţie la lumină vie	Mioză, fotoreacţie diminuată	Mioză pronunţată sau midriază, fotoreacţie absentă

5	Nervii cranieni	Fără patologie	Rareori sunt implicaţi nervii cranieni III, IV, VII	Frecvent afectaţi nervii cranieni III, IV, VII, IX,X
6	Hiperchineze	Tremor al membrelor, tremor generalizat	Mişcări automate, dereglări de coordonare	Nu sunt caracteristice
7	Dereglări bulbare	Lipsesc	Rareori apar după starea de rău convulsiv	Caracteristice pentru copii sugari
8	Tonusul muscular	Hipertonie	Hipotonie	Hipotonie până la atonie
9	Reflexele osteotendinoase	Hiperreflexie	Hiporeflexie	Hiporeflexie sau areflexie
10	Fontanela anterioară	Tensionată	Tensionată sau bombată	Bombată sau excavată, nu pulsează
11	Dereglări ale sensibilităţii	Hiperestezie	Hipostezie	Hipostezie şi anestezie
12	Semne meningiene	Redoare occipitală	Moderat pronunţate	Pronunţate sau dispar în coma profundă
13	Dereglări vegetative	Simpaticotonie (hiperemie, apoi uscăciune şi paliditatea tegumentelor, acrocianoză)	Parasimpaticotonie, hiperhidroză, acrocianoză şi cianoză difuză cu nuanţă marmorată, hipertermie cu membre reci	Dereglări profunde în sistemul vegetativ. Hiperhidroză, cianoză difuză cu nuanţă pământie, tegumente marmorate, hipostaze. Hiper- sau hipotermie
14	Dereglări respiratorii	Tahipnee moderată (60-70/min.)	Tahipnee pronunţată (70-80/min.)	Tahipnee pronunţată (>80/min.). Respiraţie aritmică
15	Dereglări hemodinamice	Tahicardie moderată (<160/min.)	Tahicardie pronunţată (>180/min.), puls filiform	Tahicardie (<200/min.) sau bradicardie, aritmii
16	Diureza	Adecvată	Oligoanurie	Anurie
17	Echilibrul acido-bazic	pH 7,35-7,42 BE 2-7 mmol/l pCO_2 35-40 mm Hg pO_2 80-85 mm Hg	pH 7,35-7,35 BE 7-11 mmol/l pCO_2 40-45 mm Hg pO_2 60-80 mm Hg	pH 7,14-7,25 BE >11 mmol/l pCO_2 45-60 mm Hg pO_2 < 60 mm Hg

Tabelul 27

Sindroamele clinice de bază în neutrotoxicoză (ETI)

Nr. d/o	Preponderent cerebrale	Preponderent somatice
1	Sindrom hipertermic	Sindrom de insuficienţă respiratorie
2	Sindrom convulsiv	Sindrom de insuficienţă cardiovasculară
3	Sindrom hidrocefal-hipertensiv	Sindrom de insuficienţă hepatică
4	Sindrom meningian	Sindrom de insuficienţă renală
5	Sindrom al insuficienţei neuro-humoral-imune	Sindrom de insuficienţă suprarenală Sindrom trombohemoragic

EVOLUŢIE. Neurotoxicoza evoluează variabil conform manifestărilor clinice sindromale.

La unii copii sunt deosebit de manifeste dereglările neurologice:
- sindromul convulsiv;
- sindromul de hipertensiune intracraniană,
- sindromul meningian.

La alţii predomină:
- sindromul hipertermic;
- sindromul de insuficienţă respiratorie;
- sindromul de insuficienţă microcirculatorie.

Uneori aceste sindroame se asociază la acelaşi bolnav.

O evoluţie deosebită malignă caracterizează neurotoxicoza cu predominanţa insuficienţei microcirculatorii (sindromul de coagulare intravasculară diseminată). În cazul predominării manifestărilor neurologice, neurotoxicoza va evolua mai puţin acut. Hiperventilaţia şi hipertermia prezintă variantele mai puţin grave ale neurotoxicozei, ţinând numai de lezarea centrelor respiratorii şi de termoreglare. Evoluţia neurotoxicozei netratate oportun durează de la câteva ore până la 1-2 zile, terminându-se letal în 40-80% din cazuri.

DIAGNOSTIC. Diagnosticul trebuie să fie cât mai precoce pentru succesul terapeutic. El se va baza pe semnele clinice de bază şi investigaţiile de laborator.

Se va ţine cont şi de antecedentele personale ale copilului.

I. Semnele clinice de bază:
- dereglări neurologice în bolile infecţioase asociate cu alte afecţiuni de organe şi sisteme (pulmonare, renale, hepatice etc.);
- coma cerebrală – semne clinice şi date de laborator caracteristice pentru edemul cerebral;
- semne clinice şi de laborator stabile de insuficienţă microcirculatorie;
- hipertermie stabilă, aproape incurabilă;
- reluarea semnelor neurologice numai după lichidarea dereglărilor hemodinamice.

II. Investigaţiile paraclinice:

1. Examenul LCR. În neurotoxicoză LCR este hipertensiv, incolor şi limpede ca „apa de stâncă", reacţia Pandy+, proteinorahia normală (≤0,33‰), ci-

torahia normală (până la 20 de elemente pe 1 cm^3), limfocitară, glicorahie şi clorurorahie normale.

Puncţia lombară trebuie efectuată cu atenţie deosebită. Prin acul cu mandren se extrage o cantitate de LCR de maximum 2 ml. Toate acestea urmăresc scopul de a evita producerea depresiunii brutale intracraniene urmate de angajarea bulbului.

2. Investigaţii:
- hemodinamice (presiune venoasă centrală);
- bilirubina, ALT, AST;
- hematocrit, hemoglobină, leucogramă;
- de coagulare (timp de coagulare, număr de trombocite, fibrinogen, timp de protrombină);
- determinarea constantelor sangvine venoase (uree, creatinină, glicemie, ionograma (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+});
- echilibrul acido-bazic;
- determinarea constantelor urinare (glucoza, acetona, proteina);
- examenele bacteriologice şi virusologice;
- eco-EG, TCC/RMN la necesitate;
- alte investigaţii (grupa sangvină, radiografia cutiei toracice, electrocardiograma), măsurarea diurezei orare prin sonda vezicală permanentă, cântărirea bolnavului.

3. Consultaţii: neuropediatru, neurochirurg, oftalmolog, otolaringolog.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL. Diferenţierea neurotoxicozei se efectuează cu următoarele boli grave:

1) encefalita;
2) meningita, meningoencefalita;
3) convulsii febrile;
4) spasmofilia;
5) epilepsia;
6) hemoragia subarahnoidiană, traumatismul craniocerebral.

Neurotoxicoza are mai mult comun cu encefalita. Diferenţierea e posibilă prin supravegherea bolnavului în evoluţie. În encefalită dereglările de conştiinţă sunt permanent profunde, convulsiile stabil generalizate, iar semnele cerebrale de focar persistă un timp mai indelungat, urmând sechele importante. Neurotoxicoza oportun tratată evoluează frecvent mai favorabil (în majoritatea cazurilor), iar semnele cerebrale de focar dispar timpuriu, după lichidarea edemului cerebral.

PROGNOSTIC. Elementele ce determină un prognostic grav imediat sunt:
- diagnostic tardiv (fazele II şi III);
- prezenţa de SCID;
- acidoza marcată;
- coma profundă.

Elementele de prognostic favorabil sunt:

1) ameliorarea clinică cu:
- dispariţia convulsiilor;

- revenirea senzorială;
- diminuarea şi dispariţia cianozei;
- reîncălzirea tegumentelor şi a extremităţilor;
- creşterea debitului urinar;
- puls bine palpapil;
- TA creşte.

2) ameliorarea paraclinică:
- normalizarea presiunii venoase centrale;
- reducerea acidozei;
- regresarea trombocitopeniei.

TRATAMENT. În baza tratamentului sunt puse următoarele principii:

1. Principiul de urgenţă a tratamentului.
2. Tratamentul se bazează în primul rând pe măsuri patogenice, apoi etiologice.
3. Neurotoxicoza va fi mai uşor preîntâmpinată decât tratată.

Tratamentul preventiv. Se aplică din primele ore de boală la sugarii cu suspiciune de sensibilitate neurologică, dacă ei prezintă viroze respiratorii, pneumonie, infecţii gastrointestinale şi sunt astfel în pericol de apariţie a neurotoxicozei.

În cazul instalării primelor semne de boală, febrei înalte, se recomandă administrarea antipireticelor şi a fenobarbitalului (5-10 mg/kg/24 de ore) în asociere cu calciu gluconat (de 2-3 ori pe zi), antihistaminice, radedorm (0,5 mg/kg seara înainte de somn). Barbituricele posedă nu numai efect anticonvulsiv, dar şi protejează encefalul de alteraţii hipoxice şi dismetabolice.

Deosebit de indicat este alfa-tocoferolul acetat. În calitate de antioxidant natural, el posedă acţiune antiinfecţioasă şi anticonvulsivă. Se administrează câte 10-20 mg/kg per os. Copiilor în primele luni de viaţă soluţia uleioasă de 10% de tocoferol acetat se prescrie per oral, începând cu 3-5 picături, mărind doza până la 10-15 picături de 3 ori pe zi după mâncare.

Preparatele menţionate e obligatoriu să fie în trusa asistenţei medicale sau a medicului de familie, iar unele din ele (fenobarbitalul, calciul gluconat, alfa-tocoferolul acetat, antitermicele) trebuie să le aibă ca rezervă părinţii acestor copii cu risc de neurotoxicoză.

Medicul e obligat să supravegheze şi să monitorizeze tratamentul preventiv 4-5 zile, până la dispariţia pericolului de agravare.

În cazurile în care febra creşte, starea copilului se agravează, la domiciliu se aplică măsuri fizice de diminuare a febrei (dezbrăcarea copilului, aplicaţii reci pe proiecţia vaselor magistrale şi pe cap, amplificarea circulaţiei aerului-ventilator, fereastra deschisă, t° aerului în cameră 24-25°C, aport de lichide per os). Se administrează antipiretice: acetaminofenă (paracetamol) – 10-15 mg/kg per os sau per rectum, în caz de necesitate se poate repeta de 3-4 ori pe zi, doza maximă – 60 mg/kg/24 de ore sau ibuprofen – doza iniţială – 5-10 mg/kg. În caz de necesitate, se poate repeta de 3-4 ori pe zi, doza maximă – 30-40 mg/kg/24 de ore. Apoi copilul urmează a fi trimis la spital (însoţit de medic) pentru internare. În biletul de însoţire vor fi descrise concret pe ore acţiunile terapeutice urgente efectuate la domiciliu.

Tratamentul de spital. Copilul va fi internat în secţia de reanimare şi terapie intensivă, unde se indică tratament special. Monitorizarea şi asigurarea funcţilor vitale:

A. Permeabilitatea căilor aeriene necesară pentru asigurarea respiraţiei şi prevenirea aspiraţiei de lichide patologice în arborele trahiobronşic se realizează prin „poziţia de securitate".

B. Oxigenoterapia (se foloseste masca sau sonda endonazală).

C. Intubaţia oro- şi rinotraheală este indicată în cazul în care măsurile terapeutice menţionate nu reuşesc să menţină o funcţie respiratorie adecvată.

D. Corectarea hipo- sau hipertermiei cu mijloace terapeutice uzuale (antipiretice, metode fizice etc.).

Monitoringul:

- frecvenţa contracţiilor cardiace;
- frecvenţa respiraţiei;
- tensiunea arterială;
- temperatura corpului la fiecare 30-60 de minute;
- diureza;
- cântărirea copilului de două ori pe zi;
- evaluarea clinică a statutului neurologic;
- PH-ul sângelui;
- saturaţia O_2.

E. Se utilizează:

- sonda vezicală permanentă pentru urmărirea diurezei orare;
- cateterizarea venei centrale pentru perfuzii permanente;
- sonda gastrică.

Examinarea şi recoltările necesare se fac cu cea mai mare rapiditate, uneori chiar concomitent cu primele măsuri de reanimare. Examenele care nu sunt strict necesare se amână, mai ales dacă e nevoie de deplasarea bolnavului. Ele se vor face pe parcurs. Nu trebuie pierdut timpul esenţial pentru terapeutice.

Tratamentul depinde de faza neurotoxicozei şi are următorul scop:

1. Lichidarea febrei.
2. Diminuarea agitaţiei şi lichidarea crizei convulsive.
3. Tratamentul edemului cerebral.
4. Dezintoxicarea.
5. Refacerea masei circulante.
6. Corectarea acidozei, reechilibrarea hidroelectrolitică.
7. Prevenirea şi tratamentul tulburărilor de coagulare.
8. Terapia insuficienţei respiratorii (asigurarea cu oxigen).
9. Terapia insuficienţei cardiovasculare.
10. Terapia insuficienţei hepatice, renale şi suprarenale.

Medicaţiile se administrează pe cale intravenoasă, mai rar intramusculară. Ordinea de aplicare a tratamentului depinde de manifestarea sindroamelor de neurotoxicoză.

I. Lichidarea febrei. Terapia antipiretică iniţiată la etapa prespitalicească va continua. În cazul persistenţei hipertermiei severe (cu tulburări de microcirculaţie), se vor administra antipiretice de aplicaţie centrală – sol. metamozol 50% câte 10 mg/kg i.v. în asociaţie cu sol. difenhidramină) şi vasodilatatoare (papaverină şi altele).

Metodele fizice antitermice vor fi aplicate în lipsa spasmului vascular periferic.

II. Terapia anticonvulsivă. E preferabilă administrarea iniţială a unei singure substante anticonvulsivante şi numai după verificarea ineficienţei acesteia se va încerca administrarea unui alt medicament anticonvulsivant. Cea mai largă aplicare în tratamentul de urgenţă al stărilor convulsive au benzodiazepinele (diazepam, lorazepam).

Diazepamul este cel mai utilizat în terapia anticonvulsivantă la sugari şi copiii mici. Este caracterizat prin controlul convulsiilor într-un interval scurt de timp (câteva minute de la administrarea i.m.), datorită duratei scurte de acţiune (30-60 min.). Poate fi repetat la intervale de 10-20 min. între doze.

Diazepam – 0,3-0,5 mg/kg, i.v. (maxim 10 mg) poate fi repetat peste 10-20 min. sau dacă nu există acces vascular-rectal : 0,5 mg/kg la copiii în vârstă de 2-5 ani; 0,3 mg/kg – pentru copiii de 6-11 ani, poate fi repetat peste 4 ore.

Notă: risc de stop respirator, nu se permite depăşirea dozei pe 3 mg/kg.

Lorazepam – 0,05-0,1 mg/kg, i.v., încet, în decursul a 2-5 min., la adolescenţi – 0,07 mg/kg, în caz de necesitate, poate fe repetat peste 10-15 min.; nu se permite depăşirea dozei de 4 mg/doză. Posedă acţiune mai prolongată ca diazepamul.

Dacă benzodiazepinele nu au fost eficiente şi convulsiile continuă, se administrează:

Fenobarbital – doza de încărcare 10-25 mg/kg/24 de ore, i.v., lent (1 mg/kg/min.), poate fi repetat peste 20 min., 1-2 ori, câte 5 mg/kg. Următoarea doză, după doza de încărcare, dacă nu sunt convulsii, peste 12 ore. Doza de susţinere – 5-10 mg/kg, în 2-3 prize timp de 4-5 zile.

Notă: inhibă semnificativ statutul mental şi respiraţia, provoacă hipotonie arterială (doza maximă – 30 mg/kg/24 de ore).

La nou-nascuţi şi la sugari, terapia anticonvulsivantă se efectuează paralel cu administrarea preparatelor de calciu.

III. Deshidratarea. Tratamentul edemului cerebral:

- Poziţia – ridicarea capului la 30° (preîntâmpină staza venoasă);

Lichidarea hipoxiei: asigurarea permeabilităţii căilor aeriene (eliberarea lor de spută, masaj), oxigenoterapia, oxigenobaroterapia, (SAO^2 >92%) intubaţie şi ventilaţie mecanică, administrarea antihipoxantelor (vitamina E, oxibutirat de sodiu, fenobarbital etc.), hipotermia craniocerebrală.

- Evitarea hipotoniei arteriale (menţinerea TA pentru asigurarea perfuziei adecvate a creierului (nivelul minim al TA sistolice – 70 mm Hg+ 2 × vârsta în ani):

– terapia perfuzională (soluţii cristaloide – clorură de sodiu 0,9% sau Ringer lactat şi/sau coloide – dextran 40, plasmă). Sunt contraindicate soluţiile hipotonice – glucoză 5-10% i.v.;

- nootrope (dopamină 0,5%, de la 8-10 μg/kg/min., timp de 6-24 de ore;
- antipiretice;
- sedative (diazepam etc.);
- aplicaţii reci deasupra capului.

Reducerea presiunii intracraniene prin administrarea soluţiilor de albumină de 10-15% (5-10 ml/kg), plasmă concentrată (5-10 ml/kg).

Osmoterapia: manitol 20%-0,25-0,5 g/kg, i.v., furosemid – 1-2 mg/kg concomitent cu Manitol (poate fi continuat în cazul osmolarităţii serului <360 mOsm/l) saline hipertonice – clorură de sodiu 3%-0,1-1,0 ml/kg/oră i.v.

Administrarea de lichide – per os, cu excepţia apei.

Corticoterapia (în primele 3-5 zile ale bolii): dexametazonă 0,15 mg/kg fiecare 6 ore.

IV-V. Corectarea hipovolemiei şi dereglărilor electrolitice.

Umplerea patului vascular cu lichide pentru refacerea volumului circulant trebuie să fie rapidă, dar sub controlul strict al presiunii venoase centrale, hematocritului, diurezei orare, densităţii relative a urinei.

Terapia perfuzională constituie baza tratamentului bolnavilor cu boli infecţioase severe. Indicaţii: tulburări de microcirculaţie, reducerea volumului de sânge circulant, intoxicaţia, hipertermia, voma, hiperventilaţia, uneori şi diareea.

Refacerea volemiei poate fi efectuată prin perfuzii intravenoase de coloizi: dextran 40 (10-20 ml/kg), albumină 10-15% (10-20 ml/kg), plasmă (5-10 ml/kg) şi cristaloizi (ser fiziologic, ringer lactat). În primele ore de la debutul bolii, e necesar a se abţine de la administrarea soluţiilor saline în cazul hipersodemiei existente. Potasiul va fi componentul permanent al perfuziilor endovenoase (exclusiv în oligurie, anurie), dozarea – 2-3 mmoli/kg/24 de ore în soluţii mai puţin concentrate decât 1% şi în ritm scăzut.

Volumul total de lichide în 24 de ore conţine necesarul fiziologic de lichide de vârstă + lichidul pierdut prin vome şi scaune repetate, perspiraţie, transpiraţie. În perfuzii se va administra maximum 30-40 ml/kg şi se exclude depăşirea a 1/2 din volumul total. Perfuziile necesită monitorizarea masei copilului şi diurezei orare: masa nu se va mări, iar diureza va fi adecvată.

Se recomandă ca terapia perfuzională în neurotoxicoză să fie de dezintoxicare – deshidratare şi să nu depăşească în primele 48-72 de ore 30-40 ml/kg/24 de ore, având un ritm lent. Dacă copilul va deveni excitat, vor reveni convulsiile, va progresa coma (atunci perfuziile i.v. vor fi întrerupte, iar restul de lichid se va administra pe cale orală sau prin sonda gastrică ori per clismam).

VI-X. Terapia de menţinere a funcţiilor vitale:

- corecţia insuficienţei respiratorii, cardiace, hepatice, renale;
- corecţia acidozei metabolice, tulburărilor electrolitice;
- corecţia dereglărilor de hemocoagulare.

XI. Tratamentul maladiei de bază:

- antibiotice sau antivirale.

După vindecare (completă sau cu sechele) de neurotoxicoză, copilul va fi supravegheat de medicul de familie şi neuropediatru minimum 2 ani (despensarizare obligatorie).

Pacienţii, care au avut convulsii pentru prima oară, vor lua Fenobarbital + Gluconat de calciu 6 luni, iar cei cu convulsii repetate –12 luni (finlepsină sau pantogam).

Vaccinurile se vor face după 6-12 luni de la vindecare. În situaţia epidemiologică nefavorabilă, vaccinările se vor efectua administrând concomitent anticonvulsivante şi antihistaminice. Părinţii vor fi informaţi despre profilaxia neurotoxicozei.

DISMICROBISMUL INTESTINAL LA COPII

Diagnosticul dismicrobismului intestinal este o problemă de actualitate deosebită şi dificilă pentru medicul clinician, care trebuie să aprecieze o patologie infantilă slab şi netipic manifestată clinic, deseori cu o clinică monomorfă, sau un tablou polimorf în aspect etiologic şi patogenic.

Dismicrobismul, ca patologie, în ultimele 4 decenii frecvent înregistrată a crescut preponderent la copii.

Medicul clinician în caz de dismicrobism se află în faţa mai multor dileme: cum să excludă anomaliile morfofuncţionale ale sistemului digestiv; sindromul de malabsorbţie şi malnutriţie, alergiile şi intoleranţele alimentare (în prim-plan la copilul sugar), celiachia, fibroza chistică, mucoviscidoza, bolile diareice acute, bolile diareice cronice etc.

Istoric. Termenul „dismicrobism intestinal" a fost propus în 1916, de A. Nissle, pentru tulburările microflorei intestinale în care la Escherichia coli se diminuau particularităţile de activitate antagonistă.

Ulterior, dismicrobismul intestinal era apreciat ca modificări cantitative şi calitative ale microflorei intestinale, şi anume: reducerea cantitativă a Escherichiei coli tipice cu funcţiile ei antagoniste, activ fermentative şi apariţia escherichiilor lactozonegative, hemolizante, cu funcţii fermentative reduse şi multiplicarea masivă a acestora.

În anii '50 s-a demonstrat că microflora intestinală este constituită din floră strict anaerobă dominantă (bifidobacterii şi bacteroizi), facultativ anaerobă concomitentă şi din floră tranzitorie. Tulburările cantitative şi calitative anume de coraport al acestora se află la baza dismicrobismului intestinal.

În ultimii ani, dismicrobismul intestinal este apreciat ca dereglare cantitativă şi calitativă a microflorei intestinale ce rezultă cu tulburări morfofuncţionale ale intestinului, cu manifestări morbide clinice.

Particularităţile microflorei intestinale la copii

Tradiţional, colonizarea microbiană a organismului copilului sugar are loc succesiv în primele 1-3 zile de viaţă: cavitatea bucală, stomac, duoden, intestin jejunal – ileal şi colon. În următoarele 3-4 zile, flora iniţială se transformă în floră caracteristică, dominantă. Contaminarea şi colonizarea microbiană a tubului

digestiv se produce treptat în decursul a 3-4 săptămâni de la naştere. Ulterior microflora bine constituită nu suferă schimbări considerabile până la vârsta de 1 an. Microflora intestinală la nou-născuţi şi la copii în vârstă de 1-7 ani diferă calitativ şi cantitativ. Ea suferă schimbări dependente şi de tipul de alimentaţie.

La nou-născuţii alimentaţi la sân în a 7-a – a 14-a zi de la naştere în intestin se stabileşte o floră tipică, relativ monomorfă, reprezentată preponderent de lactobacterii, ca floră fermentativă favorizează colonizarea intestinelor prin influenţa factorilor bifidogeni şi ai lactozei din laptele mamei, care contribuie la crearea unui mediu biochimic benefic pentru bifidobacteriile anaerobe gram-pozitive.

Componenţa microflorei intestinale normale la copii şi adulţi este prezentată în *tabelul 28*.

Tabelul 28

Componenţa microflorei intestinale normale la copii şi adulţi

Indici normativi / Microflora intestinală	Microflora intestinală normală			
	Sugarul alimentat la sân	**Sugarul alimentat artificial**	**Copil în vârstă de 1-7 ani**	**Adult**
Bifidobacterii	10^{9}-10^{11}	10^{6}-10^{8}	10^{7}-10^{8}	10^{8}-10^{9}
Lactobacterii	10^{6}-10^{8}	10^{4}-10^{5}	10^{6}-10^{8}	
E.coli (total)	10^{6}-10^{7}	10^{8}-10^{9}		
E.coli tipică	99-95%	90-95%	95-98%	90-95%
E.coli atipică (lactozonegativă şi hemolizantă)	1-5%	5-10%	2-5%	5-10%
Enterococcus	10^{5}-10^{6}	10^{6}-10^{7}	10^{6}-10^{8}	10^{5}-10^{6}
Proteus	0 -10^{3}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}	0 -10^{3}
Klebsiella	0 -10^{3}	0 -10^{4}-10^{5}	0 -10^{3}	0 -10^{3}
Alte enterobacterii condiţionat patogene	0 -10^{3}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}	0 -10^{3}
Staphylococcus	0 -10^{3}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}
Clostridium	0	<0 -10^{3}	10^{3}-10^{5}	10^{4}-10^{5}
Candida	0 -10^{2}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}	0 -10^{3}
Alte tipuri de specii	0	0 -10^{3}	0 -10^{3}	0 -10^{3}

În microflora normală intestinală din colon se disting **3 grupuri de microorganisme.**

Grupul I – flora rezidentară (permanentă, indigenă), reprezentată de diferite specii ale genurilor strict anaerobe. Bifidumbacterium şi Bacteriodes se evidenţiază în valori de 10^{8}-10^{11} pe 1 g de materii fecale.

Grupul 2 – flora obligatorie de asociaţie (concomitentă florei rezidentare) reprezentată de E. coli 2-4•10^{8}. Enterococcus 10^{5}-10^{6}, lactobacterii facultativ anaerobe 10^{5}–10^{8}, Clostridium 10^{4}-10^{5}.

Grupul 3 – flora tranzitorie, ocazională, neobligatorie întâlnită în limitele $0\text{-}10^3$ în 1 g de materii fecale, de origine exogenă, care poate fi constituită din diverse specii de microorganisme condiţionat patogene ale genurilor din familia Enterobacteriaceae; specii de Pseudomonas, Staphylococcus, Plesiomonas, Aeromonas, Vibrio, Campylobacterium, Bacillus, Candida, alte specii levuriforme etc. Speciile de microorganisme condiţionat patogene sunt înzestrate cu un echipament minor al unora din factorii de patogenitate, de regulă determinaţi de material genetic extracromozomial plasmidic: factorul K-adeziv, Hly- hemolitic, P-de penetraţie, Enfenterotoxină, R-antibiorezistenţă etc. Microorganismele condiţionat patogene vor fi în stare să-şi realizeze micile potenţe patogene şi se vor comporta ca bacterii patogene doar în anumite condiţii: de diminuare a rezistenţei specifice şi nespecifice a organismului, modificare cu micşorarea florei rezidentare, ce va crea posibilităţi de multiplicare a florei condiţionat patogene în cantităţi masive de $> 10^5$ pe 1 gram de materii fecale.

Microflora normală intestinală are un rol pozitiv important în multiplele şi diversele **funcţii fiziologice** ale organismului uman:

a) funcţia de imunostimulare şi maturizare a sistemului imun, de sinteză a Ig As la nivel de mucoasă cu rol de protecţie antimicrobiană;

b) funcţia de stimulare şi sinteză a factorilor şi de realizare a mecanismelor de rezistenţă nespecifică a organismului (fagocitoza, lizozimul, complementul, properdina, factorii sangvini bactericizi etc.);

c) funcţia metabolică: 1) proteinsintetică (enzimatică); 2) vitamin-sintetizantă (B_1-B_6, K, E etc.); 3) antianemică – vitamina B_{12}; 4) antirahitică; 5) antitoxică; 6) antialergică; 7) metabolismul colesterolului, pigmenţilor şi acizilor biliari;

d) funcţia în digestie: 1) fermentativă, de finisare a degradării substratelor nutritive; 2) de reglare a absorbţiei substanţelor minerale şi substanţelor biologic active;

e) morfocinetică motorică: reglează motorica sistemului digestiv;

f) funcţia de protecţie: 1) antagonism specific şi nespecific faţă de flora patogenă; 2) micşorează permeabilitatea mucoasei intestinale pentru macromolecule;

g) contribuie la circulaţia ficat ↔ intestin a substanţelor biologic active, inclusiv a pigmenţilor şi acizilor biliari.

Dismicrobismul este o noţiune pur microbiologică.

Dismicrobismul intestinal prezintă o dereglare a echilibrului dinamic în calitatea şi cantitatea autoflorei normale intestinale cu consecinţe patologice.

Dismicrobismul intestinal se consideră o stare nefavorabilă pe fundalul căreia se pot iniţia şi evalua diverse procese patologice locale şi generalizate.

Cauzele de declanşare a dismicrobismului intestinal sunt diverse:

- maladiile infecţioase bacteriene şi virale trenante cu afectarea tubului digestiv;
- utilizarea antibioticelor şi chimiopreparatelor, deseori neraţional şi de lungă durată, la pacienţi cu patologii infecţioase extraintestinale şi infecţii intestinale acute etc.;

- bolile digestive neinfecţioase;
- imunitatea compromisă şi imunodeficienţele;
- utilizarea preparatelor hormonale (corticosteroizi) şi imunodepresante;
- alimentaţia artificială a copiilor sugari, alimentaţia incorectă şi subalimentaţia;
- constipaţii (colite spastice) etc.;
- radioterapia.

PATOGENIE. Dismicrobismul intestinal iniţial se declanşează la nivelul colonului, ulterior se extinde migrant supraiacent în intestinul ileal şi jejunal. În condiţii normale, migrarea florei tradiţionale colonice spre intestinul ileal şi jejunal este stopată de motilitatea intestinală, integritatea valvulei ileocecale, secreţia gastrică, bilă şi acizii biliari, secreţiile pancreatice, imunitatea locală prin IgAs, de activitatea sistemului fagocitar al plăcilor Peyer şi foliculilor solitari etc.

În dismicrobismul intestinal, flora tradiţională colonică, obligatorie, benefică, anaerobă de bifidumbacterii şi bacteroizi scade considerabil numeric şi dispare din flora indigenă. E.coli tipică lactozopozitivă se micşorează, suferă modificări; în cantităţi mari apar variantele agresive de E.coli lactozonegative netipice şi patogene, care afectează mucoasa colonului şi integritatea valvulei ileocecale. De asemenea, vor creşte cantitativ reprezentanţii florei.

Se declanşează un proces patologic morfofuncţional produs de microorganisme condiţionat patogene, care iniţial aparent cauzează colita, ulterior – enterocolita. Procesul inflamator cauzat de bacteriile condiţionat patogene şi endotoxina bacteriană afectează funcţiile enterocitelor, dereglează digestia şi absorbţia cu manifestări şi consecinţe de malabsorbţie şi malnutriţie, se instalează şi diaree (rareori stază intestinală temporară, tranzit încetinit şi constipaţie).

Factorii declanşatori ai DI sunt:

- alimentari: introducerea precoce a produselor noi, trecerea timpurie la alimentaţia artificială, utilizarea produselor alterate sau alergizante (ouă, căpşune, peşte, citrice), supraalimentarea;
- maladii gastrointestinale neinfecţioase şi infecţioase (bacteriene sau virale), inclusiv nosocomiale;
- supraîncălzirea copilului.

FORME CLINICE

Dismicrobismul intestinal (DI) la copii (Uciaichin V.F., 1998) se manifestă în 3 forme evolutive clinic:

1. Dismicrobismul intestinal compensat (70-80%).
2. Dismicrobismul intestinal subcompensat (15-20%).
3. Dismicrobismul intestinal decompensat (5-10%).

Tabelul 29

Clasificarea dismicrobismului intestinal la copii
(Astapov A., Daghir T.M., Minsk)

Manifestări clinice	Conform severetăţii	Evoluţie
1. Tipice: – enterită – enterocolită – colită 2. Atipice: – colită spastică (constipaţii) – latentă (subclinică)	1. Uşoare 2. Medii 3. Severe Criterii de gravitate: • Generale (toxicoză, deshidratare pronunţată sau severă, anemie, denutriţie) • Locale (dureri abdominale, frecvenţa şi caracterul scaunelor, prolaps rectal, pareză intestinală, constipaţii intense)	1. Acute (până la 30 de zile) 2. Trenante (până la 4 luni) • Cu manifestări clinice: – continuă – recidivantă • Fără manifestări clinice 3. Cronice (mai mult de 4 luni) • Cu manifestări clinice: – continuă – recidivantă • Fără manifestări clinice

TABLOUL CLINIC. În faza iniţială, manifestările clinice ale DI sunt absente.

DI compensat. Prezenţa DI poate fi apreciată numai prin investigaţii bacteriologice ale materiilor fecale. La sugari însă se poate observa: nelinişte, scăderea poftei de mâncare, meteorism, garguisment, uneori şi scaune diareice puţin frecvente (2-3 ori/zi), fără incluziuni patologice.

În lipsa tratamentului corect şi dacă nu se înlătură cauza, DI progresează, manifestările clinice devenind mult mai evidente şi multiple. Astfel, apar semne clinice generale şi locale (febră, vome, scaune diareice, inapetenţă, scădere ponderală, anemie, deshidratare, toxicoză).

În formele tipice sunt prezente enterita, enterocolita sau colita. Culoarea şi caracterul scaunelor depind de flora dominantă. Astfel, în klebsieloză scaunele sunt colitice, cu mucus şi verdeaţă de 4-8 ori pe zi; în proteoză – enteritice, apoase, verzui, cu miros pătrunzător, mai frecvente etc. Se instalează bacteriemia, septicemia, apar focare extraintestinale.

În formele atipice, scaunele nu sunt modificate (forma subclinică) sau se observă constipaţii.

În formele uşoare ale DI la copii, semnele toxice generale sunt slab pronunţate (subfebrilitate, nelinişte, regurgitaţie, uneori vome), scaunele diareice apar de 4-5 ori pe zi, sunt prezente meteorismul, garguismentul, durerile abdominale. Nu este caracteristică deshidratarea, hemoleucograma este nemodificată.

Forma medie **(DI subcompensat)** se manifestă prin: febră, iritabilitate, vome repetate, regurgitaţii frecvente, tulburări de somn, inapetenţă. scădere ponderală. Scaunele diareice pot fi de 6-8 ori pe zi cu mucus, rareori cu striuri de sânge. Crampe abdominale. Hepatomegalie, rareori şi splenomegalie. Progresează anemia, hipopolivitaminoza, tulburările de nutriţie. Hemoleucograma prezintă: anemie uşoară,

leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, eozinofilie, VSH accelerată, ceea ce indică activizarea florei intestinale bacteriene condiţionat patogene.

Forma severă a DI **(DI decompensat)** este caracterizată prin: febră stabilă, scaune diareice de 8-10 şi mai multe ori pe zi, verzui, nedigerate, cu mucus. Se poate instala şocul toxiinfecţios. Apar tulburări hemodinamice, pareză intestinală (ileus paralitic). Progresează anemia, hipopolivitaminoza, malnutriţia. Pot fi şi erupţii cutanate alergice. Hepato- şi splenomegalie. Apariţia focarelor secundare indică generalizarea infecţiei cu enterobacterii condiţionat patogene. Hemoleucograma prezintă: anemie, leucocitoză, neutrofilie, VSH accelerată.

Particularităţile evolutive ale DI au permis de a aprecia formele clinice conform duratei bolii. Astfel, forma acută durează până la 30 de zile, trenantă – 1-4 luni, cronică – peste 4 luni. Ultimele două forme se pot manifesta clinic continuu sau ondulant, cu recidive, când scaunele diareice persistă sau alternează cu cele tipice. Uneori, formele trenantă şi cronică nu sunt manifestate clinic.

Este dificil de a stabili forma evolutivă a DI, întrucât, de obicei, nu se cunoaşte exact când el a debutat. Diagnosticul DI, în cele mai multe cazuri, se stabileşte cu întârziere.

Mai mulţi medici pediatri considera DI o boală durabilă. Însă observările din ultimii ani demonstrează că DI, în caz de diagnostic precoce şi tratament adecvat, insistent, nu durează mai mult de 30 de zile.

Astfel, dismicrobismul intestinal este un proces complex, ce influenţează negativ evoluţia şi consecinţele maladiilor de bază, iar în unele cazuri domină în patogenia şi tabloul clinic al acestora. Manifestările clinice sunt mai frecvent moderate, se instalează treptat, ceea ce deosebeşte DI de infecţiile intestinale acute cu enterobacterii condiţionat patogene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al dismicrobismului intestinal se bazează pe:

- date anamnestice;
- tabloul clinic şi evoluţia bolii;
- date bacteriologice.

Diagnosticul de laborator. Investigaţiile bacteriologice au un rol decisiv în confirmarea diagnosticului şi aprecierea fazei de evoluare a dismicrobismului intestinal. Selecţia cazurilor pentru investigaţii bacteriologice se va face în baza indicaţiilor stricte, reieşind din cauzele care conduc la dismicrobism.

Materialul de examinat la dismicrobismul intestinal, de regulă, sunt materiile fecale în cantitate de 1-3 grame, recoltate dintr-un vas curat, lipsit de dezinfectant (oală de noapte după dezinfecţie, bine spălată cu apă fierbinte)! Fecalele sunt transportate şi supuse investigaţiei imediat după înregistrare (până la 30 min. – 1 oră de la recoltare), în cazul în care transportarea probei se reţine, este necesar de a asigura păstrarea probelor recoltate la temperaturi joase (-1°C, -10° C). Din proba prezentată în laborator investigaţiei se supune 1 g (ml) din fecalele native sau omogenizate.

Rezultatul definitiv al investigaţiei de laborator va fi eliberat în baza examenului scaunelor macroscopic şi microscopic, investigaţiei coproculturii tradiţionale şi investigaţiei direcţionate la dismicrobismul intestinal.

În aprecierea dismicrobismului intestinal medicul clinician va ţine cont de manifestările clinice, de rezultatele investigaţiilor bacteriologice ale scaunelor şi de datele paraclinice.

Investigaţiile la dismicrobism prevăd evidenţierea următorilor indici obligatorii, ce furnizează date foarte informative pentru citirea şi interpretarea rezultatului de examinare în 1 g de fecale (tabelul 30):

a) cantitatea de bifidobacterii;
b) cantitatea de lactobacterii facultativ anaerobe;
c) cantitatea de E.coli tipice lactozopozitive;
d) cantitatea procentuală de E.coli lactozonegative;
e) cantitatea procentuală de E.coli cu activitate hemolitică;
f) cantitatea de enterococi;
g) cantitatea de Staphylococcus aureus şi S. epidermidis totală, inclusiv şi cantitatea procentuală a coloniilor de stafilococi cu activitate hemolitică;
h) prezenţa şi cantitatea de tulpini – reprezentanţi ai speciilor de microorganisme condiţionat patogene din genurile: Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Bacillus, Candida etc. (la necesitate şi posibilitate metodică se vor aprecia Aeromonas, Plesiomonas, Vibrio, Campylobacter etc).

Tabelul 30

Valorile microflorei intestinale din diluţiile 10^{-1}-10^{-10}

Indici normativi / Microflora intestinală	Microflora intestinală normală				Microflora la bolnav
	copil sugar alimentat la sân	copil sugar alimentat artificial	copil la 1 an	adulţi	
Bifidombacterii	10^{9}-10^{11}	10^{6}-10^{8}	10^{7}-10^{10}	10^{8}-10^{10}	
Lactobacterii	10^{6}-10^{8}	10^{4}-10^{5}	10^{6}-10^{8}	10^{6}-10^{8}	
E.coli (total)	10^{6}-10^{8}	10^{8}-10^{9}	10^{8}-10^{9}	24-10^{6}-10^{8}	
E.coli tipică	99-95%	90-95%	95-98%	90-95%	
E.coli atipică (lactozonegativă şi hemolizante)	1-5%	5-10%	2-5%	5-10%	
Enterococcus	10^{5}-10^{6}	10^{6}-10^{7}	10^{6}-10^{8}	10^{5}-10^{6}	
Proteus	0 -10^{3}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}	0 -10^{3}	
Klebsiella	0 -10^{3}	0 -10^{4}-10^{5}	0 -10^{3}	0 -10^{3}	
Alte enterobacterii condiţionat patogene	0 -10^{3}	0 -10^{3}(10^{4})	0 -10^{3}	0 -10^{3}	
Staphylococcus	0 -10^{3}	0-10^{3}-10^{4}	0 -10^{3}-10^{4}	0 -10^{3}	
Staphylococcus hemolitizant	5-10%	10-15%	5-10%	10-15%	
Clostridium	10^{3}	10^{4}	10^{5}	10^{5}	
Candida (Fungi)	0-10^{2}	0-10^{3}-10^{4}	0 -10^{3}	0-10^{3}	
Alte tipuri de specii					

Studiul macroscopic, microscopic, bacteriologic, parazitologic şi biochimic în ansamblu al probelor de fecale ne oferă posibilităţi de a evidenţia prezenţa procesului inflamator infecţios, nivelul poluării microbiene şi afectării intestinelor (colon, colon-ileon, colon + ileon + jejun) şi de a aprecia gradul de dezvoltare (faza) a dismicrobismului intestinal.

Examenul macroscopic al scaunelor în dismicrobismul intestinal prezintă următoarele: aspect lichid, miros acid sau de putrefacţie, culoare albicioasă sau galbenă-cenuşie, elemente patologice, volumul şi greutatea lor, ceea ce reprezintă teste de orientare diagnostică.

Coprocultura constată prezenţa (specia, varianta, antibiograma) sau absenţa de: Shigella, Salmonella, ECEP (1-5).

În dismicrobismul intestinal se constată deficitul sau/şi dispariţia florei normale colonice, care treptat va fi înlocuită cu bacteriile tranzitorii, condiţionat patogene, acumulate în cantităţi considerabile (de $\geq 10^5$) ce vor afecta mucoasa intestinală, declanşând un proces inflamator.

Astfel, în dismicrobismul intestinal are loc un proces disbiotic aprofundat, urmat de proces inflamator intestinal cu tulburări morfologice, secretorii, motorii, dereglări ale digestiei şi absorbţiei cu manifestări de diaree, steatoree, malabsorbţie şi malnutriţie.

Pentru medicul clinician cea mai dificilă este diferenţierea dismicrobismului intestinal de infecţiile intestinale diareice acute, cauzate de bacterii potenţial patogene, de colitele nespecifice şi infecţiile intestinale mixte.

Se va ţine cont de forma acută a manifestărilor clinice, epidemiologia cazurilor, atent se vor interpreta rezultatele examenelor scaunelor: macro-, microscopice, bacteriologice, parazitologice, examenelor paraclinice şi imunologice.

Stabilitatea valorică de $>10^8$/g a bifidobacteriilor în intestine este decisivă în a constata absenţa de dismicrobism. Indicii principali în aprecierea dismicrobismului intestinal vor fi: detronarea anaerobilor (bifidobacteriilor), desfrânarea biotică a florei concomitente (E.coli, lactobacteriile), creşterea accelerată ascendentă şi migraţiunea lor (Staphylococcus, Proteus, Klebsiella, Candida etc.) din colon în porţiunile supradiacente (ileon, jejun) cu alterarea inflamatorie a mucoasei intestinale şi accelerarea tranzitului intestinal.

Investigaţiile de laborator bacteriologice incorecte, incompetente cu ignorarea examenului în ansamblu macroscopic şi microscopic nu permit citirea corectă de apreciere a dismicrobismului.

PARTICULARITĂŢILE DISMICROBISMULUI INTESTINAL LA NOU-NĂSCUŢI

Actualmente, procesul de formare a florei intestinale microbiene evoluează mai îndelungat. La a 6-a – a 7-a zi de viaţă mai mult de 50% din nou-născuţi au un deficit de bifidobacterii, care contribuie la localizarea în intestin a florei microbiene condiţionat patogene, mai des a celei stafilococice.

Factorii predispozanţi la dismicrobismul intestinal al nou-născutului:

- maladii infecţioase din partea gravidei;

- leziuni acute şi cronice ale mucoaselor genitale produse de virusul Herpes simplex, chlamidii, micoplasme, ciuperci sau alţi agenţi patogeni;
- acutizarea maladiilor cronice ale tractului gastrointestinal, ficatului, pancreasului, ale organelor respiratori, rinichilor şi căilor urinare la gravidă, bolile alergice, terapia hormonală, gestoza, anemia, travaliul complicat, modificările placentei.

Din partea nou-născutului:
- nou-născut cu risc de infectare intrauterină;
- prima alăptare la sân întârziată;
- alimentaţia artificială timpurie;
- născut de mamă cu dismicrobism intestinal netratat după o antibioterapie precedentă.

Tulburările microecologiei intestinale la nou-născuţi sunt favorizate de:
- devierile ecologice în autoflora mamelor şi a personalului;
- prima alăptare la sân întârziată;
- reactivitatea organismului scăzută (asfixie, traumatism obstetricial, icter hemolitic etc.);
- contaminări microbiene exogene (mama, alte persoane, mediul ambiant);
- prematuritate;
- antibioterapie – în special cu cefalosporine de generaţia a treia, mai puţin cu peniciline, macrolide, cloramfenicol, aproape nu acţionează aminoglicozidele.

Simptomatologie clinică. Dismicrobismul intestinal este o parte componentă a multor boli la nou-născuţi, însoţite de imunodepresie generală şi locală. Se caracterizează prin creşterea motilităţii intestinale, meteorism şi diaree durabilă (gradul al II-lea – al III-lea de dismicrobism). La finele primei săptămâni de viaţă apar următoarele semne:
- agravarea stării generale a copilului;
- meteorism;
- regurgitare;
- inapetenţă;
- scaune lichide frecvente nedigerate, cu impurificări (mucus, verdeaţă), spumoase, periodic apoase, cu miros fetid (în forme uşoare scaunul se normalizează după 5-7 zile);
- hiperexcitabilitate;
- paloarea tegumentelor;
- subfebrilitate;
- creşterea ponderală insuficientă în prima lună de viaţă.

Apariţia pe parcurs a:
- alergiei alimentare, dermatitei atopice;
- tulburărilor de nutriţie;
- anemiei;
- hipopolivitaminozei;
- fermentopatiilor.

În forma severă:
- intoxicaţie;
- diaree persistentă;
- dureri abdominale;
- meteorism;
- hepatosplenomegalie la prematuri.

Diagnosticul diferenţial cu infecţiile intestinale acute:
- însămânţarea materiilor fecale pe diferite medii şi izolarea florei anaerobe şi aerobe;

Indirect prin:
- depistarea lactozei în fecale;
- depistarea proteinei tisulare în fecale (indică lezarea mucoaselor);
- creşterea Ig M şi Ig G în secretul intestinal şi masele fecale;
- însămânţarea conţinutului segmentelor superioare ale intestinului subţire (duoden).

TRATAMENT

Scopul:

1. Restabilirea microbiocenozei intestinale:

a) antibiotice, bacteriofagi;

b) probiotice – bifidobacterine, lactobacterine şi prebiotice (oligozaharide);

2. recuperarea funcţională a intestinului;
3. corecţia reactivităţii organismului.

În cazul în care dismicrobismul intestinal nu se asociază cu tulburări digestive (diaree, constipaţii, indigestie, scaune verzui cu mucus, intoleranţa unor alimente, dureri abdominale, meteorism, regurgitaţii, vome, inapetenţă), reacţii alergice (dermatite atopice, alergie alimentară), retard fizic, este necesar de a se reţine de la un tratament special.

Nu necesită tratament de corecţie devierile microbiocenozei intestinale în următoarele cazuri:
- creşterea numărului de E.coli cu activitate normală fermentativă (> 300-400 mil./g);
- creşterea numărului de E.coli cu activitate fermentativă scăzută (> 10%), dacă copilul nu prezintă acuze;
- creşterea numărului de enterococi (> 25%), în lipsa tabloului clinic;
- prezenţa cocilor fără proprietăţi hemolizante (stafilococi epidermali sau saprofiţi, streptococi) până la 25%, dacă nu sunt acuze;
- prezenţa enterobacteriilor condiţionat patogene (E. coli hemolizante şi lactozonegative, Proteus, Klebsiella, Staphylococcus aureus) în cantităţi > 10%, în absenţa manifestărilor clinice;
- Candida în cantitate de 10^{-4}, enterobacterii condiţionat patogene nu mai mult de 10^{3} (norma);
- majorarea numărului de bifido- şi lactobacterii;
- scăderea numărului de bifido- şi lactobacterii până la 10^{-6};

– scăderea numărului de E. coli cu activitate fermentativă normală până la 100 mil./g la copii până la 1 an şi până la 200 mil./g la copii după 1 an.

Pentru a indica tratamentul corect copilului în vârstă de până la 3 ani, este necesar de a investiga şi mama, la care prezenţa de stafilococi, enterobacterii condiţionat patogene ş.a. contribuie la contaminarea intestinelor copilului. Dismicrobismul intestinal la sugar corelează cu dismicrobismul intestinal al mamei. Astfel, tratamentul cu preparate biologice bacteriene urmează să se efectueze concomitent la copii şi la mamă.

I. Cea mai eficientă metodă de corecţie a tulburărilor microflorei intestinale este alimentaţia corectă a copilului. Hrana ideală a copilului sugar este alimentaţia la sân. Copiilor alimentaţi artificial se recomandă NAN 1,2. Pentru copii mai mari de 6 luni – alimentaţia la sân şi amestecurile acidulate (chefir, NAN 3, NAN acidulat) împiedică dezvoltarea dismicrobismului intestinal. Alimentaţia raţională a copilului acoperă nu numai necesităţile energetice şi plastice, dar şi reglează motilitatea intestinală, stabileşte pH-ul necesar formării microflorei intestinale normale. Pentru sugar este foarte important de a menţine alimentaţia la sân, fiindcă laptele mamei conţine nu numai factori ce susţin flora intestinală (factorul bifidogen, lactoperoxidaza), dar şi factori de protecţie imunitari (complementul, lyzozimul, lactoferina, interferonul, IgA, IgM, IgG, IgE, IgD, macrofagele, limfocitele T şi B, plasmocitele, neutrofilele). Dacă la copii dismicrobismul intestinal este asociat cu insuficienţa de lactază, se recomandă de a elimina complet laptele de vaci şi de a-l înlocui cu formule acidulate: NAN acidulat, NAN fără lactoză, Nestogen etc. În caz de malabsorbţie – Alfare. Dietoterapia copiilor cu dismicrobism intestinal e necesar să fie alcătuită ţinând cont de acţiunea produselor asupra motilităţii intestinale. Zahărul, mierea, siropurile, sucurile de fructe şi legume, pâinea neagră ş.a. activează motilitatea intestinală, iar ceaiurile din coacăză neagră, brânzeturile, caşcavalul o micşorează. Gramineele, supele mucilaginoase, lichidele calde contribuie la formarea scaunului. În scopul reglării scaunului, se indică preparate enzimatice (panzinorm forte, kreon, festal etc.). Selectarea preparatului se face în funcţie de activitatea secretorie a tractului digestiv. În primele 5-7 zile de tratament al dismicrobismului intestinal, asociat cu insuficienţă enzimatică, se indică o doză maximă de fermenţi combinată cu preparate biologice.

Copiii care suferă de boli alergice (prin alergeni alimentari sau de alte grupuri) necesită şi tratament antialergic, eliminând alergenii incriminaţi din hrană. În alimentaţie este bine venit NAN1HA-hipoalergen, Alfare. Administrarea preparatelor biologice, eubioticelor în bolile alergice se efectuează numai în cazuri de dismicrobism decompensat şi izolat, asociat prin germeni condiţionat patogeni depistaţi în titre însemnate.

Notă: Copiii care suferă de maladii alergice pot prezenta sensibilitate faţă de majoritatea preparatelor biologice. Cel mai frecvent se înregistrează alergia la preparatele ce conţin lactobacterii şi bifidobacterii.

II. O importanţă deosebită prezintă *diareile incriminate de terapia cu antibiotice*. Majoritatea din aceste diarei trec de sine stătător, însă prezintă pericol *colita pseudomembranoasă* declanşată de clostridia dificilă toxigenă care apare frecvent la copii după tratamentul cu ampicilină sau cefalosporine. În aceste cazuri se anulează terapia cu antibiotice şi se indică metronidazol (30 mg/kg/zi) sau vankomicină (30 mg/kg /zi).

III. Metoda de bază în tratamentul dismicrobismului intestinal la etapa actuală o constituie *utilizarea eubioticelor*. Se indică, în primul rând, preparatele ce conţin bifidobacterii (bifidumbacterină, bifilact bifilină, bifidoc etc.) şi lactobacterii.

Componentul de bază al biopreparatelor îl constituie suspensia din microorganisme vii de un anumit tip. În cazuri suspecte se va controla viabilitatea microorganismelor din biopreparate.

Există mai multe preparate comerciale, baza cărora o constituie bifidum- sau/ şi lactobacterina (linex, bifidumbacterină, bifidoc, lacidofil, iogurt, lactacid etc.).

Lynex – liofilizat din Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bifidum şi Streptococcus faecum, rezistent la antibiotice şi chimioterapice. Acest preparat menţine şi reglează echilibrul fiziologic al florei intestinale, creează în intestine mediul acid, nefavorabil pentru flora patogenă, contribuie la absorbţia monozaharidelor, stabilizează membranele epiteliului intestinal, reglează absorbţia electroliţilor. Se indică copiilor până la 2 ani câte 1 capsulă x 3 ori/zi. Capsula se desface, se amestecă cu ceai, suc. Copiilor de 4-12 ani – câte 1-2 capsule, iar mai mari de 12 ani – câte 2 capsule x 3 ori/zi. Durata unei cure este individuală, dar nu mai puţin de o lună.

Lacidofil – preparat liofilizat din Lactobacillus rhamnosus şi Lactobacillus acidophilus, cu activitate antagonistă semnificativă faţă de microorganismele patogene, şi contribuie la dezvoltarea bifidobacteriilor şi altor microorganisme saprofite. Prezentare – capsule. Pentru copii până la 3 ani, capsula se deschide şi conţinutul se amestecă cu apă. Doze: copiilor de 6-12 luni se indică câte 1 capsulă pe zi; de 1-3 ani – 1 capsulă de 2 ori pe zi; de 3-12 ani – 1 capsulă de 2-3 ori pe zi; > 12 ani – 1-2 capsule de 3 ori pe zi, 2-3 săptămâni.

Hylak forte este o soluţie ce conţine produse ale activităţii vitale a microorganismelor intestinale (lactobacterii, bacterii gram-pozitive, gram-negative-simibionte), acid lactic, lactoză, aminoacizi. Numai o picătură inhibă 10 mild. de microorganisme. Contribuie la crearea pH-ului stomacului, intestinelor şi la restabilirea microbiocenozei.

Doze: nou-născuţi – 10 pic. × 3 ori/zi; 1-3 ani – 15-30 pic. × 3 ori/zi; 4-6 ani – 20 pic. × 3 ori/zi; 7-14 ani – 30-40 pic. × 3 ori/zi, 14 ani – 40-60 pic. × 3 ori/zi.

Enterol – preparat liofilizat din Saccharomyces boulardii, cu efect antimicrobian. Posedă proprietăţi antagoniste faţă de bacteriile patogene şi condiţionat patogene, care produc diareea. Se utilizează în capsule sau pachete.

Doza constituie 1-2 pachete/zi sau 1-2 pastile/zi. Durata unei cure de tratament este de 1-3 săptămâni. După ameliorarea stării, doza se micşorează în jumătate. Se indică până sau în timpul mesei cu orice lichid în afară de lapte.

IV. Terapia cu bacteriofagi. Corecţia dereglărilor microflorei aerobe se efectuează cu ajutorul fagilor. În cazurile în care în masele fecale se depistează enterobacterii (Klebsiella, Proteus ş.a.), în terapia complexă se administrează bacteriofagi specifici şi imunoglobuline de uz peroral: preparatele de bacteriofagi nu sunt toxice. Este necesar de a menţiona că, uneori, bacteriofagii pot provoca agravarea tulburărilor digestive prin lezarea unui număr mare de bacterii şi eliberarea toxinelor. De asemenea pot apărea erupţii alergice. În astfel de cazuri se recomandă de a anula tratamentul şi de a reveni la el numai după ameliorarea stării bolnavului. Pe durata tratamentului cu bacteriofagi nu se recomandă tratamentul cu biopreparate (eubiotice).

În tratamentul dismicrobismului intestinal se pot utiliza bacteriofagii: klebsiellos 03, intestibacteriofag, piobacteriofag polivalent, stafilococic etc.

Intestibacteriofagul lichid conţine filtrate sterile de fagolizate (shigele Flexner şi Sonnei, salmonele: enteriditis, typhimurium ş. a., escherihii enteropatogene, protei, stafilococi, enterococi).

Tabelul 31

Doze şi modul de administrare a intestibacteriofagului (ml)

Vârsta	Doza pentru o priză	
	Per os	Per rectum
Până la 6 luni	10	10
6 luni-1 an	10-15	20
1-3 ani	15-20	30
>3 ani	20-30	40-60

Cura de tratament – 7-10 zile. Copiilor primei luni de viaţă în primele două zile preparatul indicat se dizolvă în apă fiartă de două ori. Se poate administra concomitent cu alte medicamente, inclusiv cu antibiotice. Copiii după 3 ani şi adulţii, înainte de a lua bacteriofag, vor consuma apă minerală.

V. Fermentoterapia. În dismicrobismul intestinal cu dereglări de digestie şi malabsorbţie pacienţilor se indică preparate enzimatice: pancreatină, kreon, mezim forte, abomină ş. a. Dozele preparatului şi durata curei de tratament se stabilesc individual, în funcţie de gravitatea bolii copilului şi de vârstă. Durata primei cure este de 2-4 săptămâni, în continuare se trece la cure alternante, de exemplu: 4 zile se administrează şi 3 zile se face pauză. Se recomandă administrarea enzimelor în combinare cu biopreparatele.

VI. Vitaminoterapia. Vitaminoterapia în dismicrobismul intestinal este o terapie de substituţie, ţinând cont de faptul că intraintestinal se notează dereglări de sinteză a vitaminelor. Sunt indicate în doze de vârstă vitaminele: B_1, B_2, B_3, Bc (acid folic), B_6, acidul ascorbinic, vitaminele A şi E. Iniţial se indică cura de terapie cu tiamină (B_1), riboflavină (B_2), niacină (B_3), piridoxină (B_6), acid ascorbinic. Peste 2-3 săptămâni se indică vitaminele A şi E, acid folic şi pantotenat (B_{15}). Durata unei cure este de 30 de zile.

VII. Enterosorbantele. Administrarea lor este contraindicată în diareile acute, ce decurg cu sau fără semne de deshidratare.

În dismicrobismul intestinal, ele se recomandă numai în cazuri separate, cu scop de absorbţie a agenţilor microbieni şi a produselor metabolismului din tractul gastrointestinal (enterosgel, neosmectină, enterodez, polifepan etc.).

VIII. Terapia antibacteriană. Terapia antibacteriană în dismicrobismul intestinal este indicată numai în cazuri unice de enterocolită sau în dismicrobismul intestinal decompensat (bacteriemie, septicemie).

Se administrează enteral. Numai la copiii în vârstă de până la 3-4 luni, concentraţia terapeutică de antibiotice în intestine poate fi acumulată prin administrarea parenterală. În cazurile severe de enterocolită sau bacteriemie este indicată administrarea orală şi parenterală a antibioticelor, conform antibiogramei agentului patogen. În cazul în care agentul patogen nu a fost identificat, se recomandă administrarea de nifuroxazid sau alte antiseptice (ercefuril, nevigramon, co-trimoxazol). Nifuroxazidul nu se absoarbe din tractul digestiv, nu acţionează sistemic, dar posedă proprietăţi antiseptice asupra florei intestinale gram-negative şi gram-pozitive. Se administrează în suspensie (220 mg/5ml) sau comprimate – 0,1. Doze: copiilor de la 2 până la 6 luni – 2,5-5 ml de două ori pe zi; 6 luni – 6 ani – 5 ml 3 ori/zi, mai mari de 6 ani – 5 ml 4 ori/zi sau două comprimate de 4 ori/zi. Durata unei cure este de 7 zile. Se admit cure repetate la necesitate.

IX. Terapia de imunocorecţie. Este indicată în dismicrobismul intestinal cu evoluţie trenantă sau cronică în scopul ameliorării imunităţii locale. Se utilizează: lizozim, groprinozină, lipocid, nucleinat de sodui, kipferon ş.a.

Lactoglobuline specifice – un preparat liofilizat, ce conţine imunoglobuline din serul colostrului de vaci. Se dizolvă ex-tempore cu apă – 10 ml pentru o doză. Se administrează până la masă. Copiilor sub 6 luni – 1 doză de două ori pe zi. Durata tratamentului este individuală – 7-14-21 zile.

Lizozymul este un factor nespecific de protecţie, enzimă de origine proteică. Se administrează oral câte 5-10 mg/kg pe zi în 4 prize. Durata unei cure este individuală şi constituie 1-3 săptămâni.

Nucleinat de sodiu – 0,05-0,1 × 3 ori/zi, 10 zile

X. Fitoterapia. Se utilizează în scop antiinflamator, spasmolitic, mucilaginos, antiseptic.

Efect antiinflamator preponderent prezintă: rodia, fructele de arin, coaja de stejar, nucul grecesc, gălbenelele, calendula, muşeţelul, pojarniţa, pătlagina ş.a.

Efect mucilaginos şi aglutinant au: amidonul, afinul, mălinul, orezul, ovăzul.

Efect antiseptic prezintă: pojarniţa, gălbenelele, eucaliptul, pătlagina, muşeţelul, rostopasca ş.a

Acţiune spasmolitică posedă: valeriana, menta, pojarniţa ş.a.

Reţetele se compun conform manifestărilor clinice, ţinând cont de vârsta copilului şi patologia concomitentă. În practica pediatrică se dă preferinţă compoziţiilor alcătuite din minimum 2-3 componente fitoterapeutice.

XI. Tratamentul local. În formele trenante şi cronice ale dismicrobismului intestinal cu manifestări clinice de enterocolită, se recomandă tratamentul local cu uleuri de cătină albă, de măceş, de măsline, de piersici. Uleiurile se administrează prin cateter intrarectal o dată în zi, după scaun. Cura de tratament este de 7-10 aplicaţii.

Tratamentul medicamentos al dismicrobismului intestinal la copii se efectuează în două etape:

I. Blocarea florei condiţionat patogene:
   a) administrarea bacteriofagului specific;
   b) în caz de dismicrobism decompensat – antibiotice.

II. Restabilirea florei normale:
   - biopreparate;
   - fermenţi;
   - regim dietetic;
   - produse vegetale;
   - enterosorbenţi;
   - vitaminoterapie;
   - fitoterapie;
   - terapie imunomodulatoare;
   - tratament local.

La copiii cu dismicrobism intestinal de gradul I şi II, tratamentul se începe cu etapa a II-a.

Programul se determină individual. De regulă, durata tratamentului este de 3-4 săptămâni. Se pot efectua cure repetate, schimbând preparatele.

E important de a înlătura cauzele (endo- şi exogene) ce condiţionează dezvoltarea dismicrobismului intestinal.

PROFILAXIA DISMICROBISMULUI INTESTINAL

Se începe cu mult timp înainte de naşterea copilului prin: corecţia dismicrobismului genitalelor externe la femei şi corecţia dismicrobismului intestinal (ideal – înainte de a deveni gravide).

Se efectuează prin utilizarea de:
- lactate acidofile;
- biopreparate (per os şi intravaginal).

În scopul protecţiei tractului genital şi gastrointestinal, preparatele biologice şi imune se indică:

- femeilor la care în timpul gravidităţii s-au constatat:
  - colpită;
  - infecţii acute virale sau bacteriene;
  - acutizarea patologiilor cronice (amigdalite, sinuzite, otite);
  - dismicrobism intestinal;
  - maladii alergice;
  - gestoză (nefropatii);
  - anemie;

- femeilor care au fost tratate cu corticosteroizi;
- femeilor la care se planifică operaţia cezariană;
- gravidelor din grupul de risc (cu maladii inflamatorii ale tractului urogenital şi gastrointestinal; în caz de naşteri complicate; cu leziuni de placentă).

Biopreparatele sunt indicate nou-născuţilor: din mame cu maladii inflamatorii; cu infecţii intrauterine; cu aplicare tardivă la sân; cu alimentare artificială precoce; din mame care nu au rezultate pozitive în urma terapiei antenatale a dismicrobismului.

Se recomandă, de asemenea, administrarea bifidumbacterinei, lactobacterinei, acilacului în combinare cu lizozimul.

Profilaxia dismicrobismului intestinal la nou-născuţi şi la copii mai mari va fi realizată prin alimentaţia naturală şi corectă a copilului, profilaxia maladiilor infecţioase, îndeosebi intestinale, utilizarea raţională a antibioticelor etc.

Dismicrobismul intestinal rămâne o problemă de actualitate persistentă în medicină, şi în special în pediatrie, ce necesită o continuă studiere în plan ştiinţific şi practic, atât fundamental, cât şi clinic.

ANEXĂ

Calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova pentru anii 2011-2015

Vârsta efectuării vaccinării	Imunizarea împotriva									Note
	Hepatitei virale B HepB	Tuberculozei BCG	Poliomielitei VPO	Infecţiei cu rotavirus RV	Infecţiei Hib Hib	Infecţiei cu pneumococi PC	Difteriei, Tetanosului, Tusei convulsive DTP	Difteriei, Tetanosului DT/Td	Rujeolei, Oreionului, Rubeolei ROR	
24 de ore	HepB-0*									În maternitate
2-5 zile		BCG 1								În maternitate
2 luni	HepB-1		VPO-1	RV-1**	Hib-1	PC-1***	DTP-1			Concomitent în aceeaşi zi: injectabil intramuscular HepB+DTP+Hib în componenţa vaccinului pentavalent şi PC separat cu diferite seringi şi în diferite locuri anatomice; VPO şi RV picături în gură
4 luni	HepB-2		VPO-2	RV-2**	Hib-2	PC-1***	DTP-2			
6 luni	HepB-3		VPO-3	RV-3**	Hib-3	PC-1***	DTP-3			
12 luni									ROR-1	
22-24 de luni			VPO-4				DTP-4			Concomitent, peste 16-18 luni după vaccinare
6-7 ani		BCG 2	VPO-5					DT	ROR-2	VPO-5 şi DT – concomitent primăvara, până la admiterea copiilor la şcoală ROR-2 şi BCG-2 – toamna (în cl.I). Copiii expuşi unui risc sporit de infectare se testează Mantoux cu 2 UT PPD şi în cazul unei reacţii 0-9 mm (infiltrat, hiperemie) sunt vaccinaţi
15 -16 ani			VPO-6*					Td	ROR-3**	ROR-3 – toamna, VPO şi Td – primăvara, până la absolvirea clasei a IX-a
Adulţii: la 20, 25, 30, 35, 40, 50 şi 60 de ani								Td		Imunizarea este efectuată la atingerea vârstei indicate

Notă: 1.Vaccinările împotriva altor boli infecţioase (rabie, gripă, hepatită virală A, infecţie meningococică, varicelă, infecţie cu virusul papilomei umane, holeră, antrax, leptospiroză, tularemie, febră tifoidă, bruceloză etc.) vor fi efectuate grupelor de populaţiei cu risc sporit de infectare, în funcţie de situaţia epidemiologică conform deciziilor Ministerului Sănătăţii, precum şi în mod individual, inclusiv contra plată.

2. Imunizarea împotriva febrei galbene, encefalitei acariene, pestei va fi aplicată persoanelor care pleacă în regiunile endemice în mod individual, inclusiv contra plată.

* – din anul 2011; ** – din anul 2012 ; *** – din anul 2013 în cazul acceptării cofinanţării externe de Alianţa Globală pentru Vaccinuri şi Imunizări.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bârluţiu Victoria. Boli infecţioase. Sibiu, România, 2008.
2. Clin. Infect. Dis., 1997; 25: 640-6.
3. Conduita Integrată a Maladiilor la Copii, OMS, UNICEF, 1994.
4. Duggan C., Santosham M., Glass R.I. The management of acute diarrhea in children: oral rehidratation, maintenance, and nutritional therapy. MMWR, 1992; 41(NO. RR-16): 1-20.
5. Friptu V., Rusu Galina şi coaut. Infecţia HIV şi SIDA cu transmitere materno-fetală. Chişinău, 2008.
6. Galeţchi P. şi coaut. Dismicrobism intestinal la copii. Ghid practic. Chişinău, 2008.
7. Ghid naţional de tratament şi îngrijiri în infecţia HIV şi SIDA. Chişinău, 2010.
8. Ilciuc I. şi cout. Encefalopatia toxiinfecţioasă acută la sugari. Chişinău, 1996.
9. Kornelisse R.F., Hazelzet J A. et al. Meningococcal septic shoc în children: clinical and laboratory features, outcome, and development of a prognostic score, 1989.
10. Măsuri suplimentare în profilaxia şi combaterea bolilor diareice la copii. Recomandări metodice. Chişinău, 2005.
11. Miu N., Farcas G. Patologia hepatică a copilului. Cluj-Napoca, 1982.
12. Mikhailova A.M., Mincov I.P., Savkhuc A.I. Infectious Diseases in children. Odesa, 2003.
13. Moraru Evelina. Hepatita cronică la copil. Iaşi, 1999.
14. Nadel S., Levin M., Habibi P. Treatment of meningococcal disease in childhood. In Cartwright K., ed. Meningococcal Disease. Chichester: John Wiley and Sons, 1995: 207-43.
15. Nănulescu L. Elemente de patologie infecţioasă. Cluj-Napoca, 1996.
16. Ordinul nr. 385 din 12.10.2007 „Cu privire la aprobarea definiţiilor de caz pentru supravegherea şi raportarea bolilor transmisibile în Republica Moldova", Chişinău, 2007.
17. Ordinul ministrului Sănătăţii nr. 193 din 18.03. 2011 „Calendarul vaccinărilor obligatorii în Republica Moldova pentru anii 2011-2015".
18. Protocoale clinice standardizate în urgenţe pediatrice. Chişinău, 2010.
19. Pilly E. Maladies Infectieuses et Tropicales (20-e edition), 2006, 639.
20. Pântea V., Spânu C., Luca L. Transmiterea materno-fetală a infecţiei HIV şi tratamentul profilactic (aspecte clinice, epidemiologice, imunologice, molecular-biologice şi de tratament profilactic ale infecţiei HIV la gravide şi copii născuţi din mame infectate cu HIV). Chişinău, 2010.
21. Pântea V. Hepatite virale acute şi cronice. Actualităţi. Chişinău, 2009.
22. Pântea V, Spânu C. şi coaut. Hepatita virală C acută. Particularităţile clinice, epidemiologice, imunologice şi de tratament la persoanele de vârstă tânără şi medie. Chişinău, 2009.

23. Rebedea I. Boli infecţioase. Bucureşti, Editura Medicală, 2000.
24. Spânu C., Bârca Ludmila, Rusu Galina. Infecţia cu Herpes simplex – particularităţi clinico-epidemiologice, de evoluţie, diagnostic, tratament, profilaxie (ghid practic). Chişinău, 2006.
25. Spânu C., Rusu Galina, Bârca Ludmila. Infecţia rotavirală la copii – particularităţi clinico-epidemiologice, diagnostic, tratament, profilaxie. Chişinău, 2005.
26. Аникеева Г.К., Ющук Н.Д., Кожевникова Г.М. «Эшерихиозы». Лечащий врач, ноябрь 2007, № 9, с. 36-41.
27. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва, 2000.
28. Зинченко А.П. Острые нейроинфекции у детей. Ленинград, 1986.
29. Зверев В. В. и др. ВИЧ-инфекция, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2010.
30. Иванова В.В. Инфекционные болезни у детей. Москва, 2002.
31. Лещинская Е.В. и др. Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита. Метод. рекомендации. Москва, 1998.
32. В. Ф. Учайкин с соавт. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение). Пособие для врачей. Москва, 2003.
33. Петрушина А.Д. и др. Неотложные состояния у детей. Санкт-Петербург, 2001.
34. Рахманова А.Г. и др. Инфекционные болезни. Руководство, 2-ое издание. Санкт-Петербург, 2001.
35. Сорокина М. Н. Бактериальные менингиты у детей. Москва, 2003.
36. Тимченко В.Н. и др. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций (справочник). Санкт-Петербург, 2005.
37. Тимченко В.Н. и др. Инфекционные болезни у детей (2-е издание). Санкт-Петербург, 2006.
38. Учайкин В.Ф. с соавт. Иерсиниозы у детей. Москва, 2005.
39. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. Москва, 1998.
40. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Неотложные состояния в педиатрии.
41. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТВ у детей. Москва, 2003